

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna confezione di IASAR 2 mg/ml per infusione contiene come riportato di seguito:

IASAR 100 mg/50 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino o sacca non-PVC da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacina (in forma di ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: ogni 50 ml contengono 7,7 mmol (177 mg) di sodio.

IASAR 200 mg/100 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per Infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino o sacca non-PVC da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina (in forma di ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: ogni 100 ml contengono 15,4 mmol (354 mg) di sodio.

IASAR 400 mg/200 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per Infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino o sacca non-PVC da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina (in forma di ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: ogni 200 ml contengono 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 trasparente a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazione terapeutiche

La soluzione per infusione di ciprofloxacina è indicata 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.

Si raccomanda di fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - riacutizzazioni di bronco pneumopatia cronica ostruttiva
 - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- 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 (ad es. diarrea del viaggiatore)

- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni ossee ed articolari
- Trattamento di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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 paragrafi 4.4 e 5.1).

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 dal suo decorso clinico e batteriologico.

Dopo l'inizio del trattamento per via endovenosa, se clinicamente indicato e a discrezione del medico, è possibile passare ad un trattamento orale con compresse o sospensione. Il trattamento endovenoso dovrebbe essere seguito dalla somministrazione per via orale non appena possibile.

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

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. la 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 (incluso il passaggio alla terapia orale il prima 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 non complicata | 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 | 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 | |
| Infezioni 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 esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. 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 (incluso il passaggio alla terapia orale il prima possibile) |
|---|--|--|
| 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 | 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 in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. 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 |

Pazienti 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/1,73 m ²] | 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 di somministrazione

La soluzione per infusione di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente per verificare presenza di particolato o cambiamento di colore prima dell'uso. Non deve essere usata se appare torbida. La ciprofloxacina deve essere somministrata tramite infusione endovenosa.

Per i bambini, la durata dell'infusione è pari a 60 minuti.

Nei pazienti adulti, il tempo di infusione è di 60 minuti per 400 mg di ciprofloxacina soluzione per infusione e di 30 minuti per 200 mg di ciprofloxacina soluzione per infusione.

Un'infusione lenta in una grossa vena riduce al minimo il disagio del paziente e riduce 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 6.6).

4.3 Controindicazioni

- Pazienti con ipersensibilità alla ciprofloxacina, ai derivati dell'acido chinolin-carbossilico o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- Somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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 lo *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina non è raccomandata 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 a 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 intraddominali

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

Diarrea del viaggiatore

La scelta della ciprofloxacina deve tenere 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 fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Bambini e adolescenti

Nell'impiego di ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti è necessario attenersi alle 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 d'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.

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 possano essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati degli esami microbiologici.

Gli studi clinici sono stati condotti in 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 possano 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.

Apparato muscolo-scheletrico

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.

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

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

È noto che i chinoloni possono provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre 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 a comportamenti di tipo autolesionistico. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza,

la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Patologie cardiache:

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

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per es. anti-aritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesiemia)
- patologia cardiaca (per es. insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che aumentano l'intervallo QT. Pertanto, si deve prestare la massima attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, incluso IASAR, in queste popolazioni.

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

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 di farmaci che inibiscono la peristalsi.

Sistema renale e urinario:

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

Compromissione della funzionalità renale

Dal momento che la ciprofloxacina viene per lo più escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento posologico nei pazienti con funzionalità renale compromessa, come descritto al paragrafo 4.2, al fine di evitare un aumento delle reazioni avverse a causa di un accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epatobiliare

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.

Patologie della vista

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

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, ropinirolo, tizanidina), che vengano 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).

Interazione 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 locali

Reazioni locali sono state segnalate a seguito di somministrazione endovenosa. Queste reazioni risultano più frequenti se il tempo d'infusione viene ridotto a 30 minuti o meno. Queste possono manifestarsi come locali reazioni cutanee, che regrediscono rapidamente a completamento dell'infusione. Ulteriori somministrazioni endovenose non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrano nuovamente o peggiorino.

Contenuto di NaCl

In pazienti per i quali l'assunzione di sodio è di interesse medico (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrotica, ecc) il carico supplementare di sodio deve essere preso in considerazione (per il contenuto di cloruro di sodio vedere paragrafo 2).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

IASAR, come altri fluorochinoloni, deve essere utilizzato con cautela in pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per es. antiaritmici classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid

Probenecid inibisce l'escrezione renale della ciprofloxacina, il che induce un aumento della concentrazione plasmatica di ciprofloxacina.

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento della ciprofloxacina (quando somministrata per via orale). Il picco di concentrazione plasmatica della ciprofloxacina viene perciò raggiunto più rapidamente. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità della ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali a base di omeprazolo determina una lieve riduzione della C_{max} e dell'AUC della ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali

Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (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. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può essere inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato. Questo potrebbe aumentare il rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante non è raccomandato (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 teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere paragrafo 4.4).

Altri derivati delle xantine

Sulla contemporanea somministrazione di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina (oxpentifillina), sono stati riportati aumenti delle concentrazioni sieriche di questi derivati della xantina.

Fenitoina

La contemporanea somministrazione di ciprofloxacina e fenitoina può indurre un aumento o una riduzione dei livelli sierici di fenitoina, perciò si raccomanda un monitoraggio dei livelli dei farmaci.

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione della creatinina sierica è stato osservato in seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali a base di ciclosporina. È pertanto necessario controllare frequentemente (due volte a settimana) le concentrazioni di creatinina nel sangue di questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e un antagonista della Vitamina K può determinare un aumento del suo effetto anticoagulante. Il rischio è variabile a seconda dell'infezione sottostante, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché è difficile valutare il contributo della ciprofloxacina all'aumento dell'INR (rapporto internazionale normalizzato). Si raccomanda un frequente monitoraggio dell'INR durante e poco dopo la somministrazione di ciprofloxacina insieme ad un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin, acenocumarolo, fenoprocumone o fluidione).

Glibenclamide

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali a base di glibenclamide può, in certi casi, determinare un'intensificazione dell'azione della glibenclamide (ipoglicemia).

Duloxetina

Studi clinici hanno dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con potenti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come la fluvoxamina, può dare luogo a un incremento dell'AUC e della C_{max} della duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, è possibile la comparsa di effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e warfarin può aumentare l'azione di quest'ultimo. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo del fluorochinolone all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato Internazionale) risulta difficile valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un anticoagulante orale e nel periodo immediatamente successivo.

Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a 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

È stato dimostrato in soggetti sani che l'uso concomitante di medicinali contenenti lidocaina e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia stato ben tollerato, è possibile un'interazione con ciprofloxacina associata ad effetti indesiderati in caso di 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-demetilozapina 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:

È stato osservato un aumento di C_{max} e AUC di circa due volte in soggetti sani, dopo una dose orale di 50 mg somministrato in concomitanza a 500 mg di ciprofloxacina. La ciprofloxacina deve essere quindi prescritta con cautela in concomitanza con sildenafil, tenendo in considerazione i rischi ed i benefici della cosomministrazione.

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 effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva e negli 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 sull'uso di macchinari

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione. Quindi la capacità di guida e l'uso di macchinari potrebbero risultare compromessi.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono la nausea, diarrea, vomito, aumento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni al sito di infusione e iniezione.

Le reazioni avverse segnalate nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing con ciprofloxacina (terapia orale, intravenosa e sequenziale) 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 | Comune 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) |
|---|---|--|---|--|--|
| Infezioni ed infestazioni | | Superinfezioni micotiche | Colite associata ad antibioticoteraapia (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 tipo malattia da siero | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia | | |
| Disturbi psichiatrici | | Iperattività psicomotoria/agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensiero suicida o tentativi e atti di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensiero suicida o tentativi e atti di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie del sistema nervoso | | Cefalea Vertigini Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Iperensione endocranica | Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio | | | Disturbi visivi (ad es. diplopia) | Alterazioni della percezione cromatica | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | | | Tinnito Perdita dell'udito/ Calo dell'udito | | |

| | | | | | |
|--|-------------------|--|--|--|---|
| Patologie cardiache | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare, e torsione di punta * (riportata principalmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafo 4.4 e 4.9) |
| Patologie vascolari | | | Vasodilatazione Ipotensione Sincope | Vasculite | |
| 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 esantematica acuta generalizzata (PEAG) |

| | | | | | |
|---|--|---|---|--|---|
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Dolore Muscolo-scheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato 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 e della funzionalità renale | Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Esami diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi | | Aumento del rapporto internazionale normalizzato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K). |

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

| | |
|------------|--|
| Comune | Vomito, aumento transitorio delle transaminasi, rash |
| Non comune | Trombocitopenia, trombocitemia, confusione e disorientamento, allucinazioni parestesia e disestesia, attacchi epilettici, vertigini, disturbi della vista, perdita di udito, tachicardia, vasodilatazione, ipotensione, insufficienza epatica transitoria, ittero colestatico, ridotta funzionalità renale, edema. |
| Raro | Pancitopenia, depressione del midollo osseo, shock anafilattico, reazioni psicotiche, emicrania, disturbi del nervo olfattivo, compromissione dell'udito, vasculite, pancreatite, necrosi epatica, petecchie, rottura tendinea. |

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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

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 del sovradosaggio consistono in senso di instabilità, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Gli antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina assunta in eccesso.

Oltre alle consuete misure di emergenza, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione.

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

In caso di overdose, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio con ECG, per valutare la possibilità di un prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolonico, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie 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 fra 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, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. 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.

È 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 dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

- *Enterobacteriaceae*: ≤ 0,5 µg/ml per i sensibili, > 1 µg/ml per i resistenti;
- *Pseudomonas* spp.: ≤ 0,5 µg/ml per i sensibili, > 1 µg/ml per i resistenti;
- *Acinetobacter* spp.: ≤ 1 µg/ml per i sensibili, > 1 µg/ml per i resistenti;
- *Staphylococcus* spp.¹: ≤ 1 µg/ml per i sensibili, > 1 µg/ml per i resistenti;
- *Haemophilus influenzae* e *Moraxella catarrhalis*: ≤ 0,5 µg/ml per i sensibili, > 0,5 µg/ml per i resistenti;
- *Neisseria gonorrhoeae*: ≤ 0,03 µg/ml per i sensibili, > 0,06 µg/ml per i resistenti;
- *Neisseria meningitidis*: ≤ 0,03 µg/ml per i sensibili, > 0,06 µg/ml per i resistenti;
- I valori di breakpoint* non correlati alla specie sono ≤ 0,5 µg/ml per i sensibili e > 1 µg/ml per gli

organismi resistenti.

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 infezioni.

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

| SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI |
|---|
| <u>Microrganismi Aerobi Gram-Positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Microrganismi Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia peatis</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 PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
| <u>Microrganismi Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (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>Entembacter cloacae</i> * <i>Escharichia 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> |
| MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE 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>Micro-organismi Anaerobi</u> Eccetto quelli sopracitati. |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i> |
| <p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; 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/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p> |

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 bioequivalenti 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 2-3 L/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 immodificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale.

| | 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 sia 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 trans-intestinale 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 osservato 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 sepsi grave, 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 nei 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 pediatriche 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 rivelano 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 anche 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 in 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
Sodio cloruro
Acido cloridrico per aggiustare il pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

IASAR 2 mg/ml per infusione non è compatibile con le soluzioni per iniezione (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), che sono chimicamente o fisicamente instabili al suo pH di 3,9-4,5.

La soluzione per infusione dovrebbe essere somministrata separatamente, a meno che sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni.

Per soluzioni compatibili di co-infusione vedere paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino in vetro: 3 anni
Sacca non-PVC: 2 anni

Dopo prima apertura:

Contenitore monouso. Usare immediatamente dopo la prima apertura.

Dopo diluizione:

Usare entro 42 ore se diluito con i liquidi per la somministrazione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima dell'uso costituiscono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.
Tenere la sacca nell'involucro esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro trasparente di tipo II, siliconato internamente, bottiglie incolori con un tappo di gomma bromobutilica siliconata grigia, contenente 50 ml, 100 ml o 200 ml di IASAR 2 mg/ml per infusione.

Confezioni: flaconcino singolo in scatola di cartone.

Sacca non-PVC contenente 50 ml, 100 ml o 200 ml di IASAR 2 mg/ml per infusione imballato in un involucro.

Confezioni: sacca non-PVC singola in involucro individuale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

È stato dimostrato che IASAR 2 mg/ml per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer, la soluzione di sodio cloruro 0,9%, le soluzioni glucosate al 5% e al 10%, la soluzione glucosio/salina e di fruttosio al 10%.

Il prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti farmaceutici che sono chimicamente o fisicamente instabili al suo pH di 3,9-4,5 (vedere paragrafo 6.2).

Le dosi da 100 mg e 200 mg devono essere infuse per oltre 30 minuti. La dose da 400 mg deve essere infusa per oltre 60 minuti.

Prima della somministrazione, la soluzione di ciprofloxacina deve essere esaminata visivamente per la presenza di materiale particolato o decolorazione. La soluzione deve essere utilizzata solamente se limpida e priva di particelle.

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

Per facilitare l'utilizzo, il tappo del flaconcino per infusione deve essere penetrato nell'anello centrale. La penetrazione della corona esterna può causare danni al tappo del flaconcino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 20136-Milano

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

| | |
|--|------------------|
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 flacone 50 ml | AIC n. 038872014 |
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 flacone 100 ml | AIC n. 038872026 |
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 flacone 200 ml | AIC n. 038872038 |
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 sacca Non-Pvc 50 ml | AIC n. 038872040 |
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 sacca Non-Pvc 100 ml | AIC n. 038872053 |
| IASAR 2 mg/ml, Soluzione per Infusione, 1 sacca Non-Pvc 200 ml | AIC n. 038872065 |

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

4 Maggio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO