

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 200 mg/100 ml soluzione per infusione

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 400 mg/200 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala da 100 ml di soluzione per infusione contiene 200 mg di ciprofloxacina (come cloridrato monoidrato).

Una fiala da 200 ml di soluzione per infusione contiene 400 mg di ciprofloxacina (come cloridrato monoidrato).

Eccipiente con effetto noto:

un flaconcino da 100 ml di soluzione per infusione contiene un massimo di 17,65 mmol (406 mg di sodio).

Un flaconcino da 200 ml di soluzione per infusione contiene un massimo di 35,03 mmol (805,7 mg di sodio).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Il flaconcino contiene una soluzione chiara, da incolore a un colore giallo-verdognolo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Sandoz GmbH soluzione per infusione è indicata per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere i paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia particolare attenzione deve essere prestata alle informazioni disponibili sulla resistenza a ciprofloxacina.

Adulti

- Infezioni del tratto respiratorio inferiore causate da batteri Gram-negativi
 - esacerbazioni della malattia polmonare cronica ostruttiva
 - infezione bronco-polmonare nella fibrosi cistica o nella bronchiectasia
 - polmonite
- otite media cronica suppurativa
- esacerbazione acuta della sinusite cronica soprattutto se causata da batteri Gram-negativi
- cistite acuta non complicata
- pielonefrite acuta

- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni dell'apparato genitale
 - epididimo-orchite compresi i casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*
 - malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infezioni del tratto gastrointestinale (per esempio diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della pelle e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo).

Ciprofloxacina Sandoz GmbH può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

In esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva e cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina Sandoz GmbH deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta
- Inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo)

Quando lo si ritiene necessario Ciprofloxacina Sandoz GmbH può essere usata anche per trattare le infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è determinata dall'indicazione, dalla gravità e dal sito dell'infezione, dalla sensibilità a ciprofloxacina dell'organismo(i) scatenante(i), dalla funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, dal peso corporeo.

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

Dopo l'inizio per via endovenosa, è possibile passare alla somministrazione per via orale con compresse o sospensione, se clinicamente indicato e a

discrezione del medico. Il trattamento per via endovenosa deve essere seguito da quello orale il prima possibile.

Nei casi gravi o se il paziente non è in grado di assumere compresse (per esempio nel caso di pazienti nutriti per via enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina per via endovenosa fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

Il trattamento delle infezioni causate da alcuni batteri (per esempio *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *stafilococchi*) può richiedere dosi più elevate di ciprofloxacina e la co-somministrazione di altri agenti antibatterici appropriati.

Il trattamento di alcune infezioni (per esempio la malattia infiammatoria pelvica, le infezioni intraddominali, le infezioni nei pazienti neutropenici e le infezioni delle ossa e delle articolazioni) può richiedere la co-somministrazione di altri agenti antibatterici appropriati a seconda degli agenti patogeni coinvolti.

Adulti

Indicazione		Dose giornaliera in mg	Durata complessiva del trattamento (compreso il passaggio alla terapia per via orale il più presto 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 del tratto respiratorio superiore	Esacerbazione acuta della sinusite cronica	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 21 giorni; in alcune circostanze (per esempio in caso di ascessi) il trattamento può essere

			continuato per più di 21 giorni
	Prostatite	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	2-4 settimane (acuta)
Infezioni del tratto genitale	Epididimo-orchite e malattie infiammatorie e pelviche	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastrointestinale e infezioni intraddominali	Diarrea causata da batteri patogeni, incluso <i>Shigella</i> spp., ma diversi da <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1 e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore in forma grave	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali causate 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 pelle e dei tessuti molli		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle ossa e delle articolazioni		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg	Massimo 3 mesi

	tre volte al giorno	
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. Ciprofloxacina deve essere co-somministrata con uno o più agenti antibatterici appropriati in conformità alle linee guida ufficiali	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve essere continuata per l'intero decorso della neutropenia
Inalazione di antrace profilassi post-esposizione e trattamento curativo per le persone che necessitano di trattamento parenterale. La somministrazione deve iniziare il più presto possibile dopo la sospetta o accertata esposizione.	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

Indicazione	Dose giornaliera in mg	Durata complessiva del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale non appena possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno con un massimo di 400 mg per dose	Da 10 a 14 giorni
Infezioni 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, con un massimo di 400 mg per dose	Da 10 a 21 giorni
Inalazione di antrace trattamento curativo post-esposizione per le persone che necessitano di trattamento parenterale. La somministrazione deve iniziare il più presto possibile dopo la sospetta o accertata esposizione	Da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno con un massimo di 400 mg per dose	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre gravi infezioni	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno con un massimo di 400 mg per dose	In funzione del tipo di infezione

Pazienti anziani

I pazienti anziani devono ricevere una dose stabilita sulla base della gravità dell'infezione e della clearance della creatinina.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

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

Clearance della creatinina [ml/min/1,73 m²]	Creatinina sierica [µmol/L]	Dose per via endovenosa [mg]
>60	<124	Vedere dose abituale
30-60	124-168	200-400 mg ogni 12 ore
<30	>169	200-400 mg ogni 24 ore
Pazienti in emodialisi	>169	200-400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	>169	200-400 mg ogni 24 ore

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica non sono necessari aggiustamenti posologici.

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

Modo di somministrazione

Ciprofloxacina Sandoz GmbH deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere utilizzata in presenza di torbidità.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti il tempo di infusione è di 60 minuti per 400 mg di ciprofloxacina e di 30 minuti per 200 mg di ciprofloxacina. Un'infusione lenta in una vena di grandi dimensioni riduce al minimo il disagio per il paziente e minimizza il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per l'infusione può essere infusa direttamente o dopo la miscelazione con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere il paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

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 e infezioni miste con patogeni Gram-positivi e anaerobici

La monoterapia con ciprofloxacina non è adatta al trattamento delle infezioni gravi e delle infezioni che potrebbero essere causate da patogeni Gram-positivi o anaerobici. In caso di tali infezioni ciprofloxacina deve essere somministrata insieme ad altri agenti antibatterici appropriati.

Infezioni da streptococco (compreso *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni da streptococco a causa della sua scarsa efficacia.

Infezioni del tratto genitale

L'epididimo-orchite e le malattie infiammatorie pelviche possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni.

Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la Ciprofloxacina deve essere somministrata solo in associazione a un altro agente antibatterico appropriato (per esempio una cefalosporina) a meno che non sia possibile escludere la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacina-resistente. Se dopo 3 giorni di trattamento non si raggiunge un miglioramento clinico, la terapia deve essere rivalutata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell'*Escherichia coli* - il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario - 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

I dati sull'efficacia di ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intraddominali post-chirurgiche sono limitati.

Diarrea del viaggiatore

La scelta di ciprofloxacina deve tener conto delle informazioni sulla resistenza a ciprofloxacina degli agenti patogeni coinvolti nei Paesi visitati.

Infezioni delle ossa e delle articolazioni

Ciprofloxacina deve essere usata in combinazione con altri agenti antimicrobici in funzione dei risultati forniti dalla documentazione microbiologica.

Inalazione di antrace

L'uso nell'uomo si basa su dati di sensibilità *in vitro* e su dati sperimentali sugli animali insieme a limitati dati sull'uomo. I medici curanti devono fare riferimento alla documentazione nazionale e/o internazionale accettata relativa al trattamento delle infezioni da antrace.

Popolazione pediatrica

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

Ciprofloxacina ha dimostrato di causare artropatia nelle articolazioni portanti degli animali immaturi. I dati sulla sicurezza di uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso di ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media=6,3 anni; comparatori: n=349, età media=6,2 anni, range di età=1-17 anni) hanno rivelato un'incidenza di artropatia che si sospetta farmaco-correlata (desunta dai segni e dai sintomi clinici correlati alle articolazioni) entro il giorno +42 nel 7,2% e nel 4,6%. L'incidenza di artropatia medicinale-correlata dopo un follow-up di un anno è stata rispettivamente del 9,0% e del 5,7%. L'aumento nel corso del tempo dei casi di artropatia che si sospetta medicinale-correlata non è stato statisticamente significativo tra i gruppi. Il trattamento deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici, a causa di possibili eventi avversi a carico delle articolazioni e/o dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica

Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 5-17 anni. Nel trattamento dei bambini tra 1 e 5 anni di età è disponibile un'esperienza più limitata.

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

Il trattamento con ciprofloxacina delle infezioni del tratto urinario deve essere considerato quando altri trattamenti non possono essere utilizzati, e deve essere basato sui risultati della documentazione microbiologica. Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 1-17 anni.

Altre gravi infezioni specifiche

Altre infezioni gravi devono essere trattate in conformità alle linee guida ufficiali, o dopo un'attenta valutazione del rapporto rischi/benefici quando non possono essere utilizzati altri trattamenti, o dopo il fallimento alla terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica può giustificare l'uso di ciprofloxacina.

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

Ipersensibilità

In seguito alla somministrazione di una singola dose possono verificarsi ipersensibilità e reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattiche e anafilattoidi, che possono essere pericolose per la vita (vedere il paragrafo 4.8). Se si verificano tali reazioni, ciprofloxacina deve essere interrotta ed è necessario istituire un trattamento medico adeguato.

Sistema muscoloscheletrico

In genere ciprofloxacina non deve essere somministrata a pazienti con un'anamnesi di malattie/disturbi dei tendini correlati al trattamento con chinoloni. Tuttavia, in casi molto rari, dopo aver analizzato la documentazione microbiologica dell'agente patogeno e valutato il rapporto rischi/benefici, ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di alcune infezioni gravi, in particolare nel caso di fallimento della terapia standard o di resistenza batterica, quando i dati microbiologici possano giustificare l'uso di ciprofloxacina.

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, 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.

Ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia grave perchè i sintomi si possono aggravare (vedere il paragrafo 4.8).

Disturbi della visione

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

Fotosensibilità

Ciprofloxacina ha dimostrato di provocare reazioni di fotosensibilità. I pazienti che assumono ciprofloxacina devono essere avvertiti affinché evitino l'esposizione diretta e prolungata alla luce solare o ai raggi UV durante il trattamento (vedere il paragrafo 4.8).

Sistema Nervoso Centrale

Come altri chinoloni ciprofloxacina è nota per scatenare convulsioni o per abbassare la soglia convulsiva. Sono stati segnalati casi di stato epilettico. Ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale che possono essere predisposti a convulsioni. Se si

verificano crisi convulsive ciprofloxacina deve essere interrotta (vedere il paragrafo 4.8). Possono verificarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In rari casi, depressione o psicosi possono degenerare in ideazioni/pensieri suicidi e culminare in tentativi di suicidio o in suicidio. In questi casi 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. I 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 o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Deve essere esercitata cautela quando si usano i fluorochinoloni, compresa ciprofloxacina, nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, quali:

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di medicinali 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)
- malattia 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, in queste popolazioni, si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, tra cui la ciprofloxacina (vedere i paragrafi 4.2 "Pazienti anziani", 4.5, 4.8 e 4.9).

Aneurisma e dissezione dell'aorta

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.

Disglicemia

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

Sistema gastrointestinale

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

Sistema renale e urinario

È stata riportata cristalluria correlata all'uso di ciprofloxacina (vedere il 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

Poiché ciprofloxacina viene in gran parte escreta in forma immodificata per via renale nei pazienti con funzionalità renale compromessa è necessario l'aggiustamento del dosaggio come descritto nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse ai farmaci causato dall'accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epatobiliare

Con ciprofloxacina sono stati riportati casi di necrosi epatica e di insufficienza epatica potenzialmente fatale (vedere il paragrafo 4.8). In caso di eventuali segni e sintomi di malattia epatica (come anoressia, ittero, urine scure, prurito o tenerezza addominale), il trattamento deve essere interrotto.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Nei pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi che ricevevano ciprofloxacina sono state riportate reazioni emolitiche. In questi pazienti ciprofloxacina deve essere evitata, a meno che i potenziali benefici non siano considerati superiori ai possibili rischi. In questo caso deve essere monitorata la potenziale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o dopo un corso di trattamento con ciprofloxacina i batteri che dimostrano resistenza a ciprofloxacina possono essere isolati, con o senza una superinfezione clinicamente apparente. Nel caso di un prolungamento del

trattamento e durante il trattamento delle infezioni nosocomiali e/o delle infezioni causate dalle specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas* può sussistere un particolare rischio di selezionare batteri resistenti a ciprofloxacina.

Citocromo P450

Ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può quindi causare un aumento della concentrazione sierica delle sostanze somministrate in concomitanza e metabolizzate da questo enzima (per esempio teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina). I pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza con ciprofloxacina devono pertanto essere monitorati attentamente per segni clinici di sovradosaggio e può essere necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (per esempio di teofillina - vedere il paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

Metotressato

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

Interazione con i test

L'attività *in vitro* di ciprofloxacina contro il *Mycobacterium tuberculosis* può dare falsi risultati negativi nei test batteriologici sui campioni forniti da pazienti in trattamento con ciprofloxacina.

Reazione nel sito di iniezione

In seguito alla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina sono state segnalate reazioni nella sede di iniezione. Queste reazioni sono più frequenti se il tempo di infusione è di 30 minuti o meno. Possono apparire come reazioni cutanee locali, che si risolvono rapidamente al termine dell'infusione. La successiva somministrazione endovenosa non è controindicata a meno che le reazioni non si ripetano o peggiorino.

Livelli di NaCl

Nei pazienti per i quali l'assunzione di sodio è di interesse medico (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrotica ecc) deve essere preso in considerazione un possibile ulteriore aumento dei livelli di sodio.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 200 mg/100 ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene un massimo di 17,65 mmol (406 mg) di sodio per flaconcino, equivalente al 20% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata da WHO.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 200 mg/100 ml soluzione per infusione è

considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere preso in considerazione nelle diete a basso contenuto di sodio.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 400 mg/200 ml soluzione per infusione

Questo medicinale contiene un massimo di 35,03 mmol (805,7 mg) di sodio per flaconcino, equivalente al 40% della dose massima giornaliera di sodio raccomandata da WHO.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 400 mg/200 ml soluzione per infusione è considerato ad alto contenuto di sodio. Questo deve essere preso in considerazione nelle diete a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali su ciprofloxacina

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

Probenecid

Probenecid interferisce con la secrezione renale di ciprofloxacina. La somministrazione concomitante di probenecid e ciprofloxacina aumenta le concentrazioni sieriche di ciprofloxacina.

Effetti di ciprofloxacina su altri medicinali

Tizanidina

Tizanidina non deve essere somministrata insieme con ciprofloxacina (vedere il paragrafo 4.3). In uno studio clinico condotto su soggetti sani si è verificato un aumento della concentrazione sierica di tizanidina (aumento della C_{max} : 7 volte, range: 4-21 volte; aumento dell'AUC: 10 volte, range: 6-24 volte) quando il medicinale viene somministrato contemporaneamente a ciprofloxacina. La maggiore concentrazione sierica di tizanidina è associata a un potenziamento dell'effetto ipotensivo e sedativo.

Metotressato

Il trasporto tubulare renale di metotressato può essere inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con un conseguente potenziale aumento dei livelli plasmatici di metotressato e un aumento del rischio di reazioni tossiche associate a metotressato. L'uso concomitante non è raccomandato (vedere il paragrafo 4.4).

Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione sierica di teofillina. Questo può provocare reazioni avverse indotte da teofillina che, raramente, possono essere pericolose per la vita o fatali. Durante la somministrazione combinata le concentrazioni sieriche di teofillina devono essere controllate e la dose di teofillina deve essere ridotta, se necessario (vedere il paragrafo 4.4).

Altri derivati xantینici

Durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentossifillina (oxpentifillina), sono stati segnalati aumenti delle concentrazioni sieriche di questi derivati xantینici.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e fenitoina può causare un aumento o una riduzione dei livelli sierici di fenitoina tali per cui si raccomanda il monitoraggio dei livelli del farmaco.

Ciclosporina

Quando prodotti medicinali contenenti ciprofloxacina e ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente, è stato osservato un aumento transitorio delle concentrazioni di creatinina sierica. Pertanto in questi pazienti è necessario controllare frequentemente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K può aumentare il suo effetto anticoagulante. Il rischio può variare a seconda dell'infezione sottostante, dell'età e dello stato generale del paziente, quindi il contributo di ciprofloxacina all'aumento dell'INR (International Normalised Ratio) è difficile da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e subito dopo la co-somministrazione di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone, o fluindione).

Duloxetina

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

Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, provoca un aumento della C_{max} e dell'AUC di ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si raccomandano il monitoraggio delle reazioni avverse correlate a ropinirolo e l'adeguato aggiustamento della dose durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere il paragrafo 4.4).

Lidocaina

È stato dimostrato nei soggetti sani che l'uso concomitante di medicinali contenenti lidocaina con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance di lidocaina per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia stato ben tollerato, in seguito alla somministrazione concomitante può verificarsi una possibile interazione con ciprofloxacina, associata a reazioni avverse.

Clozapina

In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina per 7 giorni, le concentrazioni sieriche di clozapina e di N-desmetilclozapina sono aumentate rispettivamente del 29% e del 31%. Si

consiglia di effettuare una sorveglianza clinica e un adeguato aggiustamento della dose di clozapina durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere il paragrafo 4.4).

Sildenafil

In seguito alla somministrazione a soggetti sani di una dose orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e l'AUC di sildenafil sono aumentati di circa due volte. Pertanto quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil deve essere usata cautela ed è necessario prendere in considerazione i rischi e i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che fluvoxamina, in quanto forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina con conseguente esposizione di agomelatina 60 volte maggiore. Anche se non sono disponibili dati clinici per una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, effetti simili si possono prevedere con la somministrazione concomitante (vedere "citocromo P450" nella sezione 4.4).

Zolpidem

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina alle donne in gravidanza non indicano alcuna malformazione o tossicità feto/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi indiretti o diretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva. Negli animali giovani e prenatali esposti ai chinoloni sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura; non si può pertanto escludere che il farmaco possa provocare danni alla cartilagine articolare anche nell'organismo umano immaturo/feto (vedere il paragrafo 5.3). Come misura precauzionale è preferibile evitare l'uso di ciprofloxacina durante la gravidanza.

Allattamento

Ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. A causa del potenziale rischio di danni articolari, ciprofloxacina non deve essere utilizzata durante l'allattamento al seno.

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

A causa dei suoi effetti neurologici, ciprofloxacina può influenzare il tempo di reazione. Pertanto la capacità di guidare veicoli o usare macchinari possono essere compromesse.

4.8 Effetti indesiderati

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

Di seguito sono elencate le reazioni avverse a ciprofloxacina (orale, endovenosa e terapia sequenziale) identificate nel corso di studi clinici e durante la sorveglianza post-marketing e suddivise per categorie di frequenza. L'analisi della frequenza prende in considerazione i dati relativi alla somministrazione di ciprofloxacina sia per via orale sia per via endovenosa.

Classificazioni e per sistemi e organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non comune ≥1/1000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1000	Molto raro <1/10.000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Superinfezioni micotiche			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (potenzialmente fatale) Depressione del midollo osseo (potenzialmente fatale)	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche Edema allergico /angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (potenzialmente fatale - vedere il paragrafo 4.4) Reazione simile alla malattia da siero	
Disturbi endocrini					Sindrome da Inappropriata Secrezione dell' Ormone

					Antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
Disturbi psichiatrici*		Iperattività psicomotoria /agitazione	Confusione e disorientamento Reazione d'ansia Sogni anomali Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidi e in tentativi di suicidio - vedere il paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi e in tentativi di suicidio o in suicidio - vedere il paragrafo 4.4)	Mania inclusa ipomania
Patologie del sistema nervoso*		Mal di testa Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico - vedere il paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Disturbi della coordinazione e Disturbi dell'andatura Disturbi del nervo olfattivo Iperensione intracranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio*			Disturbi visivi (per esempio diplopia)	Alterazione della percezione dei colori	
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnito Perdita dell'udito /compromissi		

			one dell'udito		
Patologie cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsioni di punta (segnalate principalmente nei pazienti con fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT), prolungamento dell'intervallo QT elettrocardiografico (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (compresa la condizione asmatica)		
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata agli antibiotici (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi del fegato (che molto raramente può degenerare in insufficienza epatica)	

				potenzialmente fatale - vedere il paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere il paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente fatale) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente fatale)	Pustolosi esantematoso generalizzata acuta (AGEP), Reazioni al medicinale con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo *		Dolore muscoloscheletrico (per esempio dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore al petto) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura del tendine (in prevalenza del tendine d'Achille - vedere il paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia gravis (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 nel sito di iniezione e di infusione (solo per la somministrazione endovenosa)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
Esami diagnostici		Aumento della fosfatasi alcalina plasmatica	Aumento delle amilasi		Aumento dell'International Normalised Ratio (nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

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

*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 gli 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).

Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia, menzionata sopra, si riferisce ai dati raccolti durante studi condotti sugli adulti. Nei bambini è stato segnalato che l'artropatia si verifica comunemente (vedere il 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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio i sintomi consistono in capogiri, tremore, mal di testa, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, disturbi addominali, compromissione della funzionalità renale ed epatica, nonché cristalluria ed ematuria. È stata riportata tossicità renale reversibile.

Oltre alle misure di emergenza di routine come lo svuotamento ventricolare seguito da carbone, si raccomanda di monitorare la funzionalità renale, incluso il pH urinario, e di acidificare, se necessario, per evitare la cristalluria. I pazienti devono essere tenuti ben idratati. Gli antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina nel sovradosaggio.

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

In caso di sovradosaggio, deve essere istituito un trattamento sintomatico. A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT, deve essere effettuato il monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni.

Codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione

Nella sua veste di agente antibatterico fluorochinolonico, l'azione battericida di ciprofloxacina deriva dall'inibizione sia della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) sia della topoisomerasi IV, necessarie alla replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'efficacia dipende principalmente dal rapporto tra la concentrazione massima nel siero (C_{max}) e la concentrazione minima inibitoria (MIC) di ciprofloxacina per un batterio patogeno e dalla relazione tra l'area sotto la curva (AUC) e la MIC.

Meccanismo di resistenza

La resistenza *in vitro* a ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale di mutazioni del sito bersaglio sia nella DNA-girasi sia nella topoisomerasi IV. Il risultante grado di resistenza crociata tra ciprofloxacina e altri fluorochinoloni è variabile. Le mutazioni singole possono non causare resistenza clinica, ma le mutazioni multiple generalmente provocano resistenza clinica a molti o a tutti i principi attivi nell'ambito della classe. L'impermeabilità e/o i meccanismi di resistenza mediati da pompe di efflusso dei principi attivi possono esercitare un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei vari principi attivi all'interno della classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto per ogni principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* vengono comunemente osservati negli isolati clinici.

I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere di permeazione (comuni nella *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso possono influenzare la sensibilità a ciprofloxacina. È stata riportata resistenza mediata da plasmidi e codificata da geni qnr.

Spettro dell'attività antibatterica

Alcuni specifici breakpoint separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti.

Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R >1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R >1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R >1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R >1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R >0,5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R >0,06 \text{ mg/L}$

<i>Neisseria meningitidis</i> ⁴	S ≤ 0,03 mg/ L	R > 0,06 mg/ L
Breakpoint non specie-correlati*	S ≤ 0,5 mg/ L	R > 1 mg/ L

¹ *Staphylococcus spp.* – i breakpoint per ciprofloxacina si riferiscono alla terapia a dosaggi elevati.

* 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 le specie selezionate può variare sia nelle diverse aree geografiche sia nel tempo ed è pertanto opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare durante 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, almeno in certi tipi di infezioni.

Suddivisioni delle specie rilevanti in funzione della sensibilità a ciprofloxacina (per la specie *Streptococcus* vedere il paragrafo 4.4).

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Microrganismi aerobi Gram-negativi <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 pestis</i>
Microrganismi anaerobi <i>Mobiluncus</i>
Altri microrganismi <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIE PER QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ ESSERE UN

PROBLEMA
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp* (2)
Microrganismi aerobi Gram-negativi <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> + * <i>Campylobacter</i> spp.+ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
Microrganismi anaerobi <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Microrganismi aerobi Gram-negativi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microrganismi anaerobi Eccetto quelli riportati sopra
Altri microrganismi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per i ceppi isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

+ Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi dell'Unione europea.

(\$) Sensibilità naturale intermedia, in assenza di meccanismi di resistenza acquisita.

(1) Sono stati condotti studi sulle infezioni contratte dagli animali da laboratorio causate da inalazioni di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi rivelano che gli antibiotici iniziati poco dopo l'esposizione evitano l'insorgenza della malattia se il trattamento viene continuato fino alla diminuzione del numero di spore nell'organismo sotto il livello infettivo. L'uso raccomandato nei soggetti umani si basa principalmente sulla sensibilità *in vitro* e sui dati delle sperimentazioni sugli animali insieme a

un limitato numero di dati umani. Negli adulti un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale, al dosaggio di 500 mg due volte al giorno, è considerato efficace per prevenire l'infezione da antrace negli esseri umani. I medici devono fare riferimento alla documentazione nazionale e/o internazionale accettata relativa al trattamento delle infezioni da antrace.

- (2) I ceppi meticillino-resistenti di *S. aureus* esprimono molto comunemente co-resistenza ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è di circa il 20-50% tra tutte le specie di stafilococchi e di solito è più elevato nei ceppi isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a un'infusione endovenosa di ciprofloxacina la media delle concentrazioni sieriche massime viene raggiunta alla fine della infusione. La farmacocinetica di ciprofloxacina è stata lineare nell'ambito del range di dosaggio fino a 400 mg per via endovenosa.

Per ciprofloxacina e i suoi metaboliti il confronto dei parametri farmacocinetici per un regime di somministrazione con una dose per via endovenosa due e tre volte al giorno non ha indicato alcuna prova di accumulo del farmaco.

Un'infusione endovenosa di 60 minuti di 200 mg di ciprofloxacina o l'assunzione orale di 250 mg di ciprofloxacina, entrambe somministrate ogni 12 ore, hanno prodotto un'area sotto la curva del tempo di concentrazione sierica (AUC) di entità equivalente.

Per quanto riguarda l'AUC, un'infusione endovenosa di 60 minuti di 400 mg di ciprofloxacina ogni 12 ore è bioequivalente a una dose orale di 500 mg somministrata ogni 12 ore.

Una dose di 400 mg somministrata per via endovenosa in 60 minuti ogni 12 ore ha determinato una C_{max} simile a quella osservata con una dose di 750 mg per via orale.

Per quanto riguarda l'AUC, un'infusione di 60 minuti di 400 mg di ciprofloxacina ogni 8 ore è equivalente a una dose orale di 750 mg somministrata ogni 12 ore.

Distribuzione

Il legame di ciprofloxacina alle proteine è scarso (20-30%). Ciprofloxacina è presente nel plasma in prevalenza in forma non ionizzata e possiede un grande volume di distribuzione allo *steady state*, pari a 2-3 L/kg di peso corporeo. Ciprofloxacina raggiunge concentrazioni elevate in una varietà di tessuti come i polmoni (liquido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali, le lesioni infiammate (liquido dovuto a vesciche di cantaride) e il tratto urogenitale (urina, prostata, endometrio), dove si raggiungono concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

Sono state riportate basse concentrazioni dei quattro metaboliti, che sono stati identificati come: desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antimicrobica *in vitro* ma in misura inferiore a quello del composto originale.

Ciprofloxacina è nota per essere un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2.

Eliminazione

Ciprofloxacina viene escreta prevalentemente in forma immodificata per via renale e, in misura minore, per via fecale.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)		
	Somministrazione endovenosa	
	Urina	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M1-M4)	9,5	2,6

La clearance renale è compresa tra 180 e 300 ml/kg/ora e la clearance corporea totale è compresa tra 480 e 600 ml/kg/ora. Ciprofloxacina è sottoposta sia a filtrazione glomerulare sia a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale provoca un aumento delle emivite di ciprofloxacina fino a 12 ore.

La clearance non renale di ciprofloxacina è dovuta principalmente alla secrezione attiva trans-intestinale e al metabolismo. L'1% della dose viene escreto per via biliare. Ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

Pazienti pediatrici

I dati di farmacocinetica nei pazienti pediatrici sono limitati.

In uno studio condotto sui bambini la C_{max} e l'AUC non sono stati dipendenti dall'età (sopra un anno di età). In seguito a somministrazione multipla (10 mg/kg tre volte al giorno) non è stato osservato alcun aumento significativo della C_{max} e dell'AUC.

In 10 bambini con sepsi grave la C_{max} è stata pari a 6,1 mg/L (range 4,6-8,3 mg/l) dopo un'ora di infusione endovenosa di 10 mg/kg in bambini di età inferiore a un anno rispetto a 7,2 mg/l (range 4,7-11,8 mg/l) per i bambini di età compresa tra 1 e 5 anni. Nei rispettivi gruppi di età i valori di AUC sono stati 17,4 mg*h/l (range 11,8-32,0 mg*h/l) e 16,5 mg*h/l (range 11,0-23,8 mg*h/l).

Questi valori sono nel range riportato per gli adulti a dosi terapeutiche. Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione effettuata su pazienti pediatrici con varie infezioni, l'emivita media prevista nei bambini è di circa 4-5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia tra il 50 e l'80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Come alcuni altri chinoloni, a livelli di esposizione clinicamente rilevanti ciprofloxacina è fototossica negli animali. I dati relativi alla fotomutagenicità/fotocarcinogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigenico di ciprofloxacina *in vitro* e negli esperimenti sugli animali. Questo effetto si è rivelato paragonabile a quello di altri inibitori della girasi.

Tollerabilità articolare

Come osservato per altri inibitori della girasi, ciprofloxacina provoca danni alle grandi articolazioni portanti negli animali immaturi. L'entità del danno della cartilagine varia a seconda dell'età, della specie e della dose; il danno può essere ridotto alleviando il carico sulle articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno mostrato segni di lesioni cartilaginee. In uno studio su giovani cani beagle, dopo due settimane di trattamento ciprofloxacina a dosi terapeutiche ha causato gravi alterazioni articolari, che sarebbero state osservate ancora dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico

Cloruro di sodio

Soluzione di idrossido di sodio (40%) per l'aggiustamento del pH

Acido cloridrico (25%) per l'aggiustamento del pH

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali 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 medicinali. 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 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

Nel contenitore ermeticamente chiuso

4 anni

Dopo l'apertura

Usare immediatamente

L'eventuale soluzione per infusione non utilizzata deve essere eliminata.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene usato immediatamente i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non superano le 24 ore a 2-8°C, a meno che la ricostituzione/diluizione (etc.) non abbia avuto luogo in condizioni asettiche controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare le fiale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non conservare in frigo o in freezer.

Per le condizioni di conservazione dopo prima apertura del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente, tipo II, in accordo alla Ph.Eur. con tappi in gomma bromobutilica rivestiti con Omniflex, confezionati in scatole di cartone.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 200 mg/100 ml soluzione per infusione

Dimensione delle confezioni: 1x1 flaconcino o 5x1 flaconcini contenenti ciascuno 100 ml di soluzione per infusione, equivalenti a 200 mg di ciprofloxacina.

Ciprofloxacina Sandoz GmbH 400 mg/200 ml soluzione per infusione

Dimensione delle confezioni: 1x1 flaconcino o 5x1 flaconcini contenenti ciascuno 200 ml di soluzione per infusione, equivalenti a 400 mg di ciprofloxacina.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale è solo per uso singolo, l'eventuale soluzione inutilizzata deve essere scartata.

Nessuna precauzione particolare per lo smaltimento.

Ciprofloxacina è compatibile con le seguenti soluzioni:

- cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%) soluzione per iniezioni
- soluzione Ringer o Ringer lattato per iniezione e
- destrosio 50/100 mg/ml (5/10%) soluzione per iniezioni.

I prodotti parenterali devono essere ispezionati visivamente per particolato e decolorazione prima della somministrazione. Devono essere usate solo le soluzioni limpide e prive di particelle in sospensione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10 Kundl 6250, Austria

Rappresentante legale per l'Italia:

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
ORIGGIO (VA)
Italia

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

200 mg/100 ml soluzione per infusione 5x1 flaconcini di vetro da 100 ml AIC N. 037984010

400 mg/200 ml soluzione per infusione 5x1 flaconcini di vetro da 200 ml AIC N. 037984022

200 mg/100 ml soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 100 ml AIC N. 037984034

400 mg/200 ml soluzione per infusione 1 flaconcino di vetro da 200 ml AIC N. 037984046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 Giugno 2008

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO