

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia 2 mg/ml soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione contiene 2 mg di ciprofloxacina.

Ogni sacca da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

Ogni sacca da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina

Eccipienti con effetto noto:

Contiene 5 g di glucosio (vedere paragrafo 4.4).

Eccipienti con effetto noto:

Contiene 10 g di glucosio (vedere paragrafo 4.4).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione trasparente, da incolore a giallo chiaro.

pH della soluzione: da 3,5 a 4,6.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia è indicata nel trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica o nelle bronchiectasie
  - polmonite,
- Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, Ciprofloxacina Mylan Generics Italia deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato. Otite media cronica suppurativa
- Riacutizzazioni della sinusite cronica, specialmente se causata da batteri Gram-negativi,
- Pielonefrite acuta
- Prostatite batterica

- Infezioni dell'apparato genitale
- Epididimo-orchite, inclusi casi suscettibili dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*
- Infiammazione pelvica, inclusi casi suscettibili dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni del tratto gastrointestinale (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Inalazione di antrace (profilassi successiva all'esposizione e trattamento curativo).

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini ed adolescenti

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

La ciprofloxacina può essere usata anche per trattare infezioni gravi in bambini ed adolescenti, quando ciò sia considerato necessario.

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e/o di gravi infezioni in bambini ed adolescenti (vedere 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 viene determinata in base a indicazioni, gravità e localizzazione dell'infezione, sensibilità alla ciprofloxacina degli agenti causali, funzionalità renale del paziente e, in bambini ed adolescenti, al peso corporeo.

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

Dopo l'inizio del trattamento per via endovenosa, il trattamento può passare a quello in compresse o sospensione, se clinicamente indicato e a discrezione del medico. Il trattamento endovenoso deve essere seguito da quello per via orale al più presto possibile.

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

Il trattamento delle infezioni dovute a certi batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococci*) può richiedere dosi più elevate di ciprofloxacina e la co-somministrazione di altri agenti antibatterici appropriati.

Il trattamento di alcune infezioni (ad es. malattia infiammatoria pelvica, infezioni intra-addominali, infezioni in pazienti neutropenici ed infezioni delle ossa e delle articolazioni) può

richiedere la co-somministrazione di altri agenti antibatterici appropriati a seconda dei patogeni coinvolti.

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale al più presto possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	7 -14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione della sinusite cronica	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	7 - 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	7 -14 giorni
	Otite maligna esterna	400 mg tre volte al giorno	28 giorni, fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite acuta	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	7 - 21 giorni, può essere continuato oltre i 21 giorni in alcune circostanze specifiche (come l'ascesso)
	Prostatite batterica	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	2 - 4 settimane (forme acute)
Infezioni delle vie genitali	Epididimo-orchite e malattia da infiammazione pelvica	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastrointestinale e infezioni intra-addominali	Diarrea causata da batteri patogeni. Inclusa <i>Shigella</i> spp. oltre a <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 intra-addominali dovute a batteri Gram-negativi	Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	5 - 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	7 - 14 giorni
Infezioni delle ossa e delle articolazioni		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	Massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La		Da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte	La terapia deve essere continuata per tutto il

ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	al giorno	periodo della neutropenia
Profilassi post-esposizione all'inalazione di antrace e trattamento curativo per persone che richiedono trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare al più presto possibile dopo l'esposizione sospetta o confermata	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

### Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale al più presto possibile)</b>
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo, 3 volte al giorno con un massimo di 400 mg/dose.	10 - 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta	Da 6 mg/kg di peso corporeo, 3 volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo, 3 volte al giorno, con un massimo di 400 mg/dose	10 - 21 giorni
Profilassi post-esposizione all'inalazione di antrace e trattamento curativo per persone che richiedono trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare al più presto possibile dopo l'esposizione sospetta o confermata	Da 10 mg/kg di peso corporeo, 2 volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo, 2 volte al giorno, con un massimo di 400 mg/dose	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre gravi infezioni	10 mg/kg di peso corporeo, 3 volte al giorno con un massimo di 400 mg/dose	Secondo il tipo di infezione

### Anziani

I pazienti anziani devono ricevere una dose scelta secondo la gravità dell'infezione e la clearance della creatinina del paziente.

### Compromissione renale ed epatica

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

<b>Clearance della Creatinina [ml/min/1.73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina sierica [µmol/l]</b>	<b>Dose endovenosa [mg]</b>
> 60	< 124	Vedere dose abituale.
30-60	124 to 168	200-400 mg ogni 12 h
< 30	> 169	200-400 mg ogni 24 h
Pazienti in emodialisi	> 169	200-400 mg ogni 24 h (after dialysis)

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica non è richiesto un aggiustamento della dose.

Non è stata studiata la posologia in bambini con compromissione della funzionalità renale e/o epatica.

#### Modo di somministrazione

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se è torbida.

La ciprofloxacina deve essere somministrata mediante infusione endovenosa. Nei bambini la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti il tempo di infusione è di 60 minuti per Ciprofloxacina Mylan Generics Italia 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina Mylan Generics Italia 200 mg. L'infusione lenta in una grossa vena minimizzerà il disturbo per il paziente ed il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere infusa sia direttamente sia dopo averla miscelata con altre infusioni compatibili (vedere paragrafo 6.6).

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'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).

#### Infezioni gravi ed infezioni miste con patogeni Gram-positivi ed anaerobi

La monoterapia con la ciprofloxacina non è adatta per il trattamento di infezioni gravi e di infezioni che potrebbero essere causate da patogeni Gram-positivi o anaerobi. In queste infezioni la ciprofloxacina deve esser associata ad altri agenti antibatterici appropriati.

#### Infezioni da streptococchi (incluso *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina non è raccomandata nel trattamento delle infezioni streptococciche a causa di una insufficiente efficacia.

#### Infezioni del tratto genitale

Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoea* isolata resistente ai fluorochinoloni. Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato (per esempio una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoea* resistente alla ciprofloxacina sulla base di dati di

prevalenza locali. La terapia deve essere riconsiderata se non si raggiunge un miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento.

#### Infezioni del tratto urinario

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

#### Infezioni intra-addominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

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

#### Infezioni di ossa ed articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione ad altri agenti antimicrobici a seconda dei risultati della documentazione microbiologica.

#### Inalazione di antrace

L'uso nell'uomo è basato su dati di sensibilità *in vitro* e su dati sperimentali negli animali, oltre a dati limitati nell'uomo. I medici prescrittori devono fare riferimento ai documenti sui quali esista un consenso nazionale e/o internazionale riguardo al trattamento dell'antrace.

#### Popolazione pediatrica

L'uso della ciprofloxacina in bambini ed adolescenti deve seguire le linee-guida ufficiali disponibili.

Il trattamento con la ciprofloxacina deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e/o di gravi infezioni in bambini ed adolescenti.

La ciprofloxacina ha mostrato di causare artropatia nelle articolazioni portanti di animali immaturi.

I dati di sicurezza derivanti da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso della ciprofloxacina in bambini (ciprofloxacina: n=335, età media 6,3 anni; controlli n=349, età media 6,2 anni, intervallo di età da 1 a 17 anni) hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al trattamento (distinta da segni clinici e sintomi correlati alle articolazioni) al giorno +42 del 7,2% e del 4,6%. L'incidenza di artropatia correlata al trattamento dopo un anno di follow-up è stata rispettivamente del 9,0% e del 5,7%. L'aumento nel tempo di casi sospetti di artropatia correlata al farmaco non è risultato statisticamente significativo tra i due gruppi. Il trattamento deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio /rischio, a causa di possibili eventi avversi a carico delle articolazioni e dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

#### Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica

Gli studi clinici hanno incluso bambini ed adolescenti da 5 a 17 anni. L'esperienza nei bambini da 1 a 5 anni è più limitata.

#### Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

Il trattamento con la ciprofloxacina nelle infezioni delle vie urinarie deve essere considerato quando non possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati di esami microbiologici. Studi clinici hanno incluso bambini ed adolescenti tra 1 e 17 anni.

#### *Altre gravi infezioni specifiche*

L'uso della ciprofloxacina può essere giustificato in altre gravi infezioni in accordo alle linee-guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio quando non possono essere usati altri trattamenti, o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifica l'uso della ciprofloxacina.

L'uso della ciprofloxacina in gravi infezioni specifiche a parte quelle menzionate in precedenza, non è stato valutato in studi clinici e l'esperienza clinica è limitata. Di conseguenza si consiglia cautela quando si trattano pazienti con queste infezioni.

#### *Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica*

Studi epidemiologici riferiscono un rischio accresciuto di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad esempio disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombare, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso. I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

#### *Ipersensibilità*

Reazioni allergiche e da ipersensibilità, incluse reazioni anafilattiche ed anafilattoidi, possono comparire dopo una singola dose (vedere paragrafo 4.8) e possono essere pericolose per la vita. Se compare una di queste reazioni, deve essere sospesa la ciprofloxacina ed è richiesto un adeguato trattamento medico.

### 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

### Apparato muscoloscheletrico

In genere la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con precedenti di malattie/disturbi dei tendini correlati a trattamenti con i chinoloni. Tuttavia in casi molto rari, dopo documentazione microbiologica dell'agente causale e valutazione del rapporto rischio/beneficio, la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di alcune gravi infezioni, particolarmente in caso di insuccesso della terapia standard o di resistenza batterica, quando i dati microbiologici possono giustificare l'uso della ciprofloxacina.

### Tendinite e rottura di tendine

Tendinite e rottura dei tendini (specialmente ma non solo a carico del tendine di Achille), a volte 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 (ad es. gonfiore con dolore, infiammazione) il trattamento con la ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

### Miastenia grave

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con miastenia grave perché i sintomi possono venire inaspriti (vedere paragrafo 4.8).

### Patologie della vista

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

### Fotosensibilità

La ciprofloxacina ha dimostrato di causare reazioni da fotosensibilità. I pazienti che assumono la ciprofloxacina, devono essere avvertiti di evitare l'esposizione diretta sia ad una eccessiva luce solare, sia ad irradiazione con raggi UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Sistema nervoso centrale



La ciprofloxacina, come altri chinoloni, è nota per scatenare convulsioni o per abbassare la soglia delle convulsioni. Sono stati segnalati casi di stato di male epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con disturbi del SNC che possono essere predisposti a convulsioni. Se compaiono convulsioni, deve essere sospeso il trattamento con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Reazioni psichiatriche possono comparire anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In rari casi, depressione o psicosi possono peggiorare fino al manifestarsi di ideazioni/pensieri di suicidio culminanti in tentativi di suicidio o suicidi veri e propri. Al manifestarsi di tali casi deve essere sospesa la terapia con la ciprofloxacina.

In pazienti trattati con la ciprofloxacina sono stati riportati casi di polineuropatia (basata su sintomi neurologici come dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione).

#### Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensitiva 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

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

- Sindrome congenita del QT lungo
- Assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa la Ciprofloxacina Mylan Generics Italia, in queste popolazioni.
- Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9.

Poiché la ciprofloxacina è associata a casi di prolungamento del tratto QT (vedere paragrafo 4.8), si deve usare cautela quando si trattano pazienti a rischio di aritmia da torsione di punta.

#### Disglicemia

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

#### Apparato gastrointestinale

La comparsa di diarrea grave e preesistente durante e dopo il trattamento (comprese diverse settimane dopo il trattamento) può indicare una colite associata all'uso di antibiotici (con rischio per la vita con possibile esito fatale), che richiede un immediato trattamento (vedere paragrafo 4.8). In tali casi la ciprofloxacina deve essere sospesa immediatamente e deve essere instaurata una terapia adeguata. In tali situazioni sono controindicati i farmaci antiperistaltici.

### Apparato renale ed urinario

È stata riportata cristalluria in seguito all'uso della ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti trattati con la ciprofloxacina devono essere ben idratati e deve essere evitata un'eccessiva alcalinità delle urine.

### Compromissione della funzione renale

Poiché la ciprofloxacina viene in gran parte escreta imm modificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa, come descritto nella sezione 4.2, per evitare un aumento delle reazioni avverse secondarie all'accumulo di ciprofloxacina.

### Sistema epatobiliare

Con l'uso della ciprofloxacina sono stati riportati casi di necrosi epatica e di insufficienza renale con rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). In caso di segni e sintomi di malattia epatica (come anoressia, itterizia, urine scure, prurito, o tensione addominale) il trattamento deve essere sospeso.

### Deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Con l'uso della ciprofloxacina sono state riportate reazioni emolitiche in pazienti con deficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi. L'uso della ciprofloxacina deve essere evitato in questi pazienti a meno che il potenziale beneficio venga ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso deve essere monitorata la possibile comparsa di emolisi.

### Resistenza

Durante o dopo un trattamento con la ciprofloxacina, possono essere isolati batteri che dimostrano una resistenza alla ciprofloxacina, con o senza evidenza clinica di superinfezione. Durante trattamenti prolungati e durante il trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate da *Staphylococcus* e *Pseudomonas* vi può essere un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina.

### Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e pertanto può causare un aumento delle concentrazioni sieriche di sostanze co-somministrate metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina). Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze in associazione alla ciprofloxacina, devono essere attentamente monitorati per l'insorgenza di segni clinici di sovradosaggio e possono essere necessarie delle determinazioni delle concentrazioni sieriche (ad es. teofillina) (vedere paragrafo 4.5). La co-somministrazione di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

### Metotressato

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

### Interazione con esami di laboratorio

L'attività in vitro della ciprofloxacina contro il *Mycobacterium tuberculosis* può dare luogo a falsi negativi nei risultati dei test batteriologici in campioni provenienti da pazienti in trattamento con la ciprofloxacina.

### Reazioni nel punto di iniezione

Sono state riportate reazioni locali nel punto di iniezione endovenoso con la somministrazione endovenosa della ciprofloxacina. Queste reazioni sono più frequenti se il tempo di infusione è di 30 minuti o meno. Queste possono comparire in forma di reazioni cutanee locali che si risolvono rapidamente dopo il completamento dell'infusione. Successive somministrazioni endovenose non sono controindicate a meno che le reazioni si ripresentino o peggiorino.

#### Carico di glucosio

Ciprofloxacina Mylan Generics, soluzione per infusione, contiene 5 g di glucosio in 100 ml di soluzione per infusione

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia, soluzione per infusione, contiene 10 g di glucosio in 200 ml di soluzione per infusione

Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti con diabete mellito.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

#### Probenecid

Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina. La co-somministrazione di probenecid e ciprofloxacina aumenta le concentrazioni sieriche della ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina sugli altri medicinali

#### Tizanidina

La tizanidina non deve essere somministrata insieme alla ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in soggetti sani, vi è stato un aumento della concentrazione sierica di tizanidina quando co-somministrata con la ciprofloxacina (aumento della C<sub>max</sub>: 7 volte, intervallo: 7-21 volte, aumento dell'AUC: 10 volte, intervallo 6-24 volte). L'aumentata concentrazione sierica di tizanidina è associata con un potenziale effetto ipotensivo e sedativo.

#### Metotressato

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

#### Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione sierica di teofillina. Questo può portare ad effetti indesiderati indotti dalla teofillina che raramente possono costituire un rischio per la vita o essere fatali. Durante l'associazione, le concentrazioni sieriche di teofillina devono essere controllate e se necessario deve essere ridotta la dose di teofillina (vedere paragrafo 4.4).

### Altri derivati xantini

Con la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentossifillina (oxpentifillina) sono stati riportati aumenti delle concentrazioni sieriche di questi derivati xantini.

### Fenitoina

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

### Ciclosporina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina ha fatto registrare un aumento transitorio della creatinemia: di conseguenza, nei pazienti trattati con tale associazione è necessario controllare frequentemente (due volte alla settimana) le concentrazioni sieriche di creatinina.

### Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante della ciprofloxacina con un antagonista della vitamina k può aumentare gli effetti anticoagulanti di quest'ultimo. Il rischio può variare secondo l'infezione sottostante, l'età e le condizioni generali del paziente, per cui il contributo della ciprofloxacina nell'aumento del INR (international normalised ratio) è difficile da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e subito dopo la co-somministrazione di ciprofloxacina e un antagonista della vitamina k (ad es. warfarin, acenocumarolo, fenoprocumone o fluindione).

### Duloxetina

Nel corso di sperimentazioni cliniche è stato 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 Cmax della duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, sono ipotizzabili effetti simili a seguito di somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

Uno studio clinico ha mostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, causa un aumento della Cmax e dell'AUC del ropinirolo del 60% e del 84%, rispettivamente. Durante e subito dopo la co-somministrazione con la ciprofloxacina si raccomanda il monitoraggio degli effetti indesiderati correlati al ropinirolo ed un appropriato aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

### Lidocaina

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

### Clozapina

Dopo somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina per 7 giorni, le concentrazioni sieriche di clozapina e N-demetilclozapina sono aumentate rispettivamente

del 29% e del 31%. Si consiglia sorveglianza clinica ed adeguato aggiustamento della dose durante e subito dopo la co-somministrazione con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

#### Sildenafil

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

#### Agomelatina

Studi clinici hanno dimostrato che la fluvoxamina, un potente inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo della agomelatina tale da incrementare l'esposizione all'agomelatina di 60 volte. Sebbene non ci siano dati clinici disponibili riguardo una possibile interazione con la ciprofloxacina, inibitore moderato del citocromo CYP450 1A2, effetti simili potrebbero verificarsi a seguito di una somministrazione concomitante (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

#### Zolpidem

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

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati disponibili relativi alla somministrazione in donne gravide non indicano tossicità malformativa e/o feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza. In animali giovani o in fase prenatale esposti ai chinoloni, sono stati osservati effetti sulle cartilagini immature, pertanto non può essere escluso che il farmaco possa causare danno alle cartilagini articolari in organismi immaturi / feti umani (vedere paragrafo 5.3).

È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.>

#### Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. A causa del potenziale rischio di danno articolare, non deve essere usata durante l'allattamento.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari**

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare il tempo di reazione. Pertanto, Ciprofloxacina Mylan Generics Italia può compromettere la capacità di guidare o usare macchinari.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea, diarrea, vomito, aumenti transitori delle transaminasi, eruzione cutanea, e reazioni nel punto di iniezione ed infusione.

Le reazioni avverse derivate da studi clinici e di sorveglianza post-marketing con la Ciprofloxacina Mylan Generics Italia (terapia orale, endovenosa e sequenziale) classificate per categorie di frequenza, sono elencate di seguito. L'analisi della frequenza prende in

considerazione dati derivanti sia da somministrazione orale sia endovenosa della ciprofloxacina.

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	Comune ≥ 1/100 e < 1/10	Non comune ≥ 1/1 000 e < 1/100	Raro ≥ 1/10.000 e < 1/1000	Molto raro <1/10.000	Frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia, anemia, neutropenia, leucitosi, trombocitopenia, leucocitosi, trombocitopenia, trombocitemia	Anemia emolitica, agranulocitosi, pancitopenia (rischio per la vita), depressione midollare (rischio per la vita)	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni allergiche, edema allergico / angioedema	Reazioni anafilattiche, shock anafilattico (rischio per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazioni simili alla malattia da siero	
<b>Patologie endocrine</b>					Sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi psichiatrici*</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento, reazioni ansiose, sogni anormali che culminano in ideazioni/pensieri di suicidio che culminano in tentativi di	Reazioni psicotiche (potenzialmente e culminanti in ideazioni/pensieri suicidi, tentativi di suicidio o suicidio) (vedere	Mania, inclusa ipomania

			suicidio o suicidio (vedere paragrafo 4.4), allucinazioni.	paragrafo 4.4)	
<b>Patologie del sistema nervoso*</b>		Cefalea, capogiri, disturbi del sonno, disturbi del gusto	Parestesia e disestesia, ipoestemie, tremori, convulsioni (incluso status epilettico) (vedere paragrafo 4.4), vertigini	Emicrania, disturbi della coordinazione, disturbi della deambulazione, disturbi del nervo olfattivo, ipertensione intracranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio*</b>			Disturbi visivi (ad es. diplopia)	Distorsione visiva dei colori	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto*</b>			Tinnito, perdita dell'udito / compromissione dell'udito		
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie vascolari**</b>			Vasodilatazione, ipotensione, sincope	Vasculite	
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea (inclusa condizione asmatica)		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito, dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia,	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale)	Pancreatite	

		flatulenza	(vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento delle transaminasi, aumento della bilirubina	Compromission e epatica, ittero colestatico, epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolve in insufficienza epatica con rischio per la vita (v. paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea, prurito, orticaria	Reazioni da fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie, eritema multiforme, eritema nodoso, sindrome di Stevens-Johnson (potenzialment e con rischio per la vita), necrosi epidermica tossica (potenzialment e con rischio per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP), reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo*</b>		Dolore muscolo-scheletrico (es. dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore toracico), artralgia	Mialgia, artrite, aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare, tendinite, rottura tendinea (principalment e del tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4), riacutizzazione sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie renali ed urinarie</b>		Compromissione renale	Insufficienza renale, ematuria, Cristalluria (vedere paragrafo 4.4), nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede</b>	Reazioni nel punto di iniezione ed infusione	Astenia, febbre	Edema, sudorazione (iperidrosi)		



<b>di somministrazione *</b>	(solo per somministrazione e.v.)				
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento delle fosfatasi alcalina	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale e aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

\*\* Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

I seguenti effetti indesiderati hanno una categoria più elevata di frequenza nei sottogruppi di pazienti che ricevevano un trattamento endovenoso o sequenziale (da endovenoso ad orale).

Comune	Vomito, aumento transitorio delle transaminasi, eruzione cutanea
Non comune	Trombocitopenia, trombocitemia, confusione e disorientamento, allucinazioni, par- e dis-estesi, convulsioni, vertigini, disturbi visivi, perdita dell'udito, tachicardia, vasodilatazione, ipotensione, compromissione epatica transitoria, ittero colestatico, insufficienza renale, edema
Raro	Pancitopenia, depressione midollare, shock anafilattico, reazioni psicotiche, emicrania, disturbi del nervo olfattivo, alterazioni uditive, vasculite, pancreatite, necrosi epatica, petecchie, rottura dei tendini

#### Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia (artralgia, artrite), sopra menzionata, si riferisce ai dati raccolti in studi condotti in pazienti adulti. Nei bambini l'artropatia è riportata come reazione avversa comune (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## 4.9 Sovradosaggio

È stato riportato che un sovradosaggio di 12 g porta lievi sintomi di tossicità. È stata riportata insufficienza renale acuta con un sovradosaggio acuto di 16 g.

I sintomi di sovradosaggio consistono in capogiri, tremori, mal di testa, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, disturbi addominali, compromissione renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata riportata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere mantenuti ben idratati. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02.

#### Meccanismo d'azione

In quanto agente antibatterico fluorochinolonico, l'azione battericida delle ciprofloxacina risulta dall'inibizione di entrambi i tipi di topoisomerasi II (DNA-girasi) e topoisomerasi IV, richieste per replicazione, trascrizione, riparazione e combinazione del DNA batterico.

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'efficacia dipende principalmente dalla relazione tra la concentrazione massima nel siero (C<sub>max</sub>) e la concentrazione minima inibente (MIC) della ciprofloxacina per un batterio patogeno ed il rapporto tra l'AUC e la MIC.

#### Meccanismo di resistenza

La resistenza *in vitro* alla ciprofloxacina può essere acquisita mediante un processo per fasi successive attraverso mutazioni del sito bersaglio sia della DNA-girasi, sia della topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina ed altri fluorochinoloni che ne risulta è variabile. Singole mutazioni possono non causare resistenza clinica, ma mutazioni multiple in genere causano resistenza clinica a molte o a tutte le sostanze attive della classe.

L'impermeabilità e/o meccanismi di resistenza della pompa di efflusso della sostanza attiva possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche delle varie sostanze attive della classe e dall'affinità dei sistemi di trasporto di ogni sostanza attiva. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati nei ceppi isolati in clinica.

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

### Spettro dell'attività antibatterica

I breakpoint separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e quest'ultimi dai ceppi resistenti.

### Raccomandazioni EUCAST

<b>Microorganismo</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
Enterobacteriaceae	S $\leq$ 0,5 mg/L	R $>$ 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S $\leq$ 0,5 mg/L	R $>$ 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S $\leq$ 1 mg/L	R $>$ 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S $\leq$ 1 mg/L	R $>$ 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S $\leq$ 0,5 mg/L	R $>$ 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S $\leq$ 0,03 mg/L	R $>$ 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S $\leq$ 0,03 mg/L	R $>$ 0,06 mg/L
Breakpoint non correlati alla specie*	S $\leq$ 0,5 mg/L	R $>$ 1 mg/L

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp. – i breakpoint per la ciprofloxacina si riferiscono a terapie ad alte dosi.

\* Breakpoint non correlati alle specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati di PK/PD e sono indipendenti dalle distribuzioni della MIC di specie specifiche. Sono da utilizzare solo per specie cui non è stato assegnato uno specifico breakpoint e non per le specie in cui non è raccomandato un test di sensibilità.

La prevalenza della resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate e sono desiderabili informazioni locali sulla resistenza, particolarmente quando si trattano le infezioni più gravi. Se necessario si deve richiedere il consiglio di esperti quando la prevalenza locale della resistenza è tale che l'utilità dell'agente, in almeno alcuni tipi di infezione, è discutibile.

Classificazione delle specie pertinenti secondo la sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie di Streptococco vedere paragrafo 4.4).

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<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 pestis</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u>

<p><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)</p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA</b>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp. *(2)</p>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>+</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i> +*</p> <p><i>Campylobacter</i> spp. +*</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i> *</p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Morganella morganii</i>*</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>*</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>*</p> <p><i>Proteus vulgaris</i>*</p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>*</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Microrganismi anaerobi</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<b>ORGANISMI INTRENSICAMENTE RESISTENTI</b>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microrganismi anaerobi</u></p> <p>Attesi come elencato sopra</p>
<p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per ceppi isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.  + Percentuale di resistenza ≥ 50% in uno o più paesi europei.  (\$) Sensibilità naturale intermedia in assenza di un meccanismo acquisito di resistenza.  (1): Sono stati condotti studi sulle infezioni in animali da esperimento causate da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi hanno dimostrato che gli antibiotici somministrati precocemente dopo l'esposizione, evitano la comparsa della malattia se il trattamento è tale da ridurre il numero delle spore nell'organismo al disotto della dose infettiva. L'uso raccomandato nell'uomo si basa principalmente su dati di sensibilità <i>in vitro</i> ed in animali da esperimento, assieme a limitati dati nell'uomo. Un trattamento di 2 mesi nell'adulto con la ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno, è considerato sufficiente a prevenire l'infezione da antrace nell'uomo. Il medico prescrittore deve fare riferimento a documenti relativi al trattamento delle infezioni da antrace sui quali esista un consenso nazionale/internazionale.  (2): <i>S. aureus</i> metacillina-resistente molto comunemente esprime co-resistenza ai fluorochinoloni. La</p>

percentuale di resistenza alla meticillina è del 20-50% circa in tutte le specie di stafilococchi e di solito è più elevata in ceppi nosocomiali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

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

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

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

### Popolazione pediatrica

I dati di farmacocinetica in pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Come negli altri fluorochinoloni, ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione di rilevanza clinica. I dati di fotomutagenesi/fotocarcinogenesi mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti sugli animali. L'effetto è comparabile a quello degli altri inibitori della girasi.

### Tollerabilità articolare

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido lattico (E270)

Glucosio monoidrato

Acido cloridrico (E507) per aggiustare il pH

Acqua per preparazioni iniettabili.

## **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, eccetto quelli citati al paragrafo 6.6.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente a meno che sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o farmaci. I segni visivi dell'incompatibilità sono rappresentati per esempio dalla precipitazione, dall'intorbidimento e dalla decolorazione.

L'incompatibilità si manifesta con tutti i farmaci o le soluzioni per infusione che siano fisicamente o chimicamente instabili al pH della soluzione stessa (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), specialmente con quelle tamponate a pH alcalino (il pH delle soluzioni di ciprofloxacina varia da 3,5 a 4,6).

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

La sacca aperta deve essere usata immediatamente.

La stabilità fisica e chimica durante l'uso è stata dimostrata per 48 ore a 25°C.

Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente i tempi di conservazione e le condizioni prima d'uso sono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nell'imballaggio esterno per tenerlo a riparo dalla luce.

Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Sacca da 100 ml in poliolefina con un punto di iniezione ed un punto di infusione, entrambi protetti da un involucro di polipropilene e da una copertura opaca.

Confezioni da 1, 10, 20 o 30 sacche.

Sacca da 100 ml in poliolefina con un punto di iniezione ed un set da infusione in

PVC/DEHP, entrambi protetti da un involucro di polipropilene e da una copertura opaca.

Confezioni da 1, 10, 20 o 30 sacche.

Sacca da 200 ml in poliolefina con un punto di iniezione ed un punto di infusione, entrambi protetti da un involucro di polipropilene e da un involucro opaco.

Confezioni da 1, 10, 15 o 20 sacche.

Sacca da 200 ml in poliolefina con un punto di iniezione ed un set da infusione in

PVC/DEHP, entrambi protetti da un involucro di polipropilene e da un involucro opaco.

Confezioni da 1, 10, 15 o 20 sacche.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Solo per uso singolo.

Poiché la soluzione per infusione è fotosensibile, la sacca da infusione deve essere rimossa dall'involucro opaco solo immediatamente prima dell'uso.

Da usare immediatamente dopo l'apertura della sacca.

Ciprofloxacina Mylan Generics Italia è compatibile con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/ml (0,9%), soluzione Ringer, soluzione Ringer lattato, soluzione di glucosio 100 mg/ml (10%) e soluzione di fruttosio 50 mg/ml (5%). La compatibilità con queste soluzioni è stata dimostrata per concentrazioni di ciprofloxacina di 1 mg/ml. A meno che la compatibilità sia stata dimostrata, la soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente.

La soluzione diluita deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particolato ed alterazioni del colore prima della somministrazione. Usare solo soluzioni trasparenti, incolore o giallo chiaro e contenitori non danneggiati.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani, 20, 20124 Milano

## **8. NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

200 mg/100 ml soluzione per infusione 1 sacca in polyolefin con sito d'infusione e sito d'iniezione

AIC n. 039361011 (in base 10) 15K6HM (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 10 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito d'iniezione

AIC n. 039361023 (in base 10) 15K6HZ (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 20 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito d'iniezione

AIC n. 039361035 (in base 10) 15K6JC (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 30 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito d'iniezione

AIC n. 039361047 (in base 10) 15K6JR (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 1 sacca in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione

AIC n. 039361050 (in base 10) 15K6JU (in base 32)



200 mg/100 ml soluzione per infusione 10 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361062 (in base 10) 15K6K6 (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 20 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361074 (in base 10) 15K6KL (in base 32)

200 mg/100 ml soluzione per infusione 30 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361086 (in base 10) 15K6KY (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 10 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361098 (in base 10) 15K6LB (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 15 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361100 (in base 10) 15K6LD (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 20 sacche in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361112 (in base 10) 15K6LS (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 1 sacca in polyolefin con sito d'infusione e sito di iniezione  
AIC n. 039361124 (in base 10) 15K6M4 (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 10 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito di iniezione  
AIC n. 039361136 (in base 10) 15K6MJ (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 15 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito di iniezione  
AIC n. 039361148 (in base 10) 15K6MW (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 20 sacche in polyolefin con sito d'infusione e sito di iniezione  
AIC n. 039361151 (in base 10) 15K6MZ (in base 32)

400 mg/200 ml soluzione per infusione 1 sacca in polyolefin con set d'infusione in PVC/DEHP e sito di iniezione  
AIC n. 039361163 (in base 10) 15K6NC (in base 32)

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

Marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco