

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Hikma 2 mg/ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml flaconcini in vetro:

1 ml di soluzione per infusione contiene:

ciprofloxacina lattato equivalente a 2 mg di ciprofloxacina.

Ciascun flaconcino da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

200 ml sacche di plastica:

1 ml di soluzione per infusione contiene:

ciprofloxacina lattato equivalente a 2 mg di ciprofloxacina.

Ciascuna sacca da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina.

Eccipiente con effetto noto: 15,4 mmol (354 mg) di sodio per 100 ml di soluzione per infusione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore o di colore giallo pallido

pH della soluzione: 3,9 - 4,5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Hikma 2 mg/ml soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi

- riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
- infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
- polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni del tratto genitale
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
- Infezioni del tratto gastroenterico (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni ossee ed articolari
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Ciprofloxacina può essere utilizzata nella terapia dei pazienti neutropenici con febbre che si ritiene sia dovuta ad infezione batterica.

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile. 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 di infezioni sostenute da certi batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococchi*) può richiedere dosi di ciprofloxacina più elevate e l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

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

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazioni e di sinusite cronica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo)	Pielonefrite complicata e non complicata	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni

4.4)			in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)
Infezioni dell'apparato genitale	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni	
Infezioni ossee ed articolari	da 400 mg due	massimo 3	

	volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione e al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno,	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

trattamento parenterale La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	per un massimo di 400 mg per dose.	
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Pazienti anziani

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

Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

Modo di somministrazione

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

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti. Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciprofloxacina Hikma 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina Hikma 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente che il rischio di irritazione venosa. La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre soluzioni per infusione 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 di impiego**

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

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

Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. Per le epididimo-orchiti e le malattie infiammatorie pelviche, in teoria la ciprofloxacina deve essere considerata solo in combinazione con un altro agente antibatterico appropriato (es: cefalosporina) a meno che possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* ciprofloxacina-resistente. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni dell'apparato urinario

La resistenza ai fluorochinoloni dell' *Escherichia coli* - il patogeno più comune coinvolto in infezioni del tratto urinario - varia attraverso l'Unione Europea. I medici sono invitati a prendere in

considerazione la prevalenza locale di resistenza di Escherichia coli ai fluorochinoloni.

Infezioni intraddominali

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

Diarrea del viaggiatore

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

Infezioni osse ed articolari

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

Antrace inalatorio

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

Popolazione pediatrica

Nell'impiego di ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti è necessario attenersi alle linee guida ufficiali. Il trattamento con ciprofloxacina deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.

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

Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

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

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

Altre particolari infezioni gravi

Altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rischio-beneficio, quando non possano essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso della ciprofloxacina.

L'uso della ciprofloxacina per particolari infezioni gravi, con l'eccezione di quelle sopra citate, non è stato oggetto di sperimentazione clinica e l'esperienza clinica è limitata. Pertanto, si consiglia cautela nel trattare pazienti con queste infezioni.

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

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

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

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

Fotosensibilità

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

Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina, come gli altri chinoloni possa provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati segnalati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni.

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la Ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a idee suicide/pensieri che culminano in tentato suicidio o avvenuto suicidio. Nel caso si verificano questi casi interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come ad esempio:

- sindrome congenita dell'intervallo QT prolungato
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibri elettrolitici (ad esempio ipopotassiemia, ipomagnesiemia)
- patologie cardiache (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano l'intervallo QT. Quindi va posta cautela quando si usano i fluorochinoloni, inclusa ciprofloxacina, in queste popolazioni.

(Vedere i paragrafi 4.2 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.

Ipoglicemia

Come con gli altri chinoloni è stata segnalata ipoglicemia, più frequentemente in pazienti diabetici, in particolare nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici si raccomanda un attento monitoraggio degli zuccheri nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Apparato gastrointestinale

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

Apparato renale e urinario

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

Compromissione della funzione renale

Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epatobiliare

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

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

Resistenza

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

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

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

Reazioni nella sede d'iniezione

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

Ulteriori somministrazioni e.v. non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrano nuovamente o peggiorino.

Contenuto di NaCl

Nei pazienti che richiedono un apporto di sodio controllato (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.) è necessario tenere conto del contenuto di sodio del prodotto (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

Disturbi della vista

Se la vista risulta danneggiata o se risente di un qualsiasi effetto agli occhi, deve essere consultato immediatamente uno specialista.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

La ciprofloxacina Hikma, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio anti-aritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

Probenecid

Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina; la contemporanea somministrazione di probenecid determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C_{max} di 7 volte, intervallo 4 - 21 volte; incremento dell'AUC di 10 volte, intervallo 6 - 24 volte), somministrata in concomitanza con la ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altri derivati xantini

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

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

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

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

Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della C_{max} e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si raccomanda di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

Clozapina

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

Sildenafil

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

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, essendo un forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina con conseguente

esposizione ad agomelatina 60 volte maggiore. Anche se non sono disponibili dati clinici per stabilire una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili in seguito alla somministrazione concomitante ('citocromo P450' nella sezione 'Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Zolpidem

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono la nausea e la diarrea, il vomito, aumento transitorio delle transaminasi, eruzione cutanea, reazioni nel sito dell'iniezione e dell'infusione.

Le reazioni avverse segnalate con Ciprofloxacina Hikma (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza

tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazione per sistemi e organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)	Molto raro ($< 1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Superinfezioni micotiche.			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia.	Leucopenia, anemia, neutropenia, leucocitosi, trombocitopenia, trombocitemia.	Anemia emolitica, agranulocitosi, pancitopenia (pericolosa per la vita), depressione midollare (pericolosa per la vita).	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica, edema allergico / angioedema.	Reazione anafilattica, shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4), reazioni simili alla malattia da siero.	
Disturbi del metabolismo		Riduzione dell'appetito	Iperglicemia. Ipoglicemia		

mo e della nutrizione			a (vedi paragrafo 4.4)		
Disturbi psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione.	Confusione e disorientamento, reazione ansiosa, alterazione dell'attività onirica, depressione, e, (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) allucinazioni.	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4).	Mania, ipomania
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, vertigini, disturbi del sonno, disturbi del gusto.	Parestesia e disestesia, ipoestesia, tremore, convulsioni (<u>incluso status epilepticus</u> vedere paragrafo 4.4), vertigine.	Emicrania, alterazione della coordinazione, disturbi della deambulazione, disturbi del nervo olfattivo, ipertensione endocranica e pseudotumore	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4).

				cerebrale.	
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi (ad esempio diplopia).	Alterazioni della percezione cromatica.	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito, perdita dell'udito / calo dell'udito.		
Patologie cardiache			Tachicardia.		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilatazione, ipotensione, sincope.	Vasculite.	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (compresa l'asma).		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea.	Vomito, dolori gastrointestinali e addominali, dispepsia, flatulenza.	Colite associata ad antibiotici (molto raramente con possibile	Pancreatite.	

			esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie epatobiliari		Incremento delle transaminasi, incremento della bilirubina.	Compromissione della funzionalità epatica, ittero colestatico, epatite.	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		rash, prurito, orticaria.	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).	Petecchie, eritema multiforme, eritema nodoso, sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita), necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita).	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP), DRESS
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore	Mialgia, artrite, aumentato tono muscolare e crampi.	Debolezza muscolare, tendinite, rottura di tendine, (prevalente del tendine	

		toracico), artralgia.		d'Achille) (vedere paragrafo 4.4), esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4).	
Patologie renali e urinarie		Compromissione della funzionalità renale.	Insufficienza renale, ematuria, cristalluria (vedere paragrafo 4.4), nefrite tubulointerstiziale.		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministrazione endovenosa).	Astenia, febbre.	Edema, sudorazione (iperidrosi).		
Esami diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina ematica.	Incremento dell'amilasi.		rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

Comune	Vomito Aumento transitorio delle transaminasi Eruzione
Non comune	Trombocitopenia Trombocitemia Confusione e disorientamento Allucinazioni Parestesia e disestesia Convulsioni Vertigini Disturbi visivi Perdita dell'udito Tachicardia Vasodilatazione Ipotensione Insufficienza epatica transitoria Ittero colestatico Insufficienza renale Edema
Raro	Pancitopenia Depressione del midollo osseo Shock anafilattico Reazioni psicotiche Emicrania Disturbi del nervo olfattivo Alterazione dell'udito Vasculite Pancreatite Necrosi epatica Peteccie Rottura dei tendini

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di

segnalazione all'indirizzo
www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-
reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta.

I sintomi del sovradosaggio consistono in capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza ad esempio svuotamento ventricolare o seguito da somministrazione di carbone medico, 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 ben idratati. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Mantenere adeguata idratazione. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (< 10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico. A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

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

E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

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

1. *Staphylococcus spp.* - i “breakpoint” per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.
- * I “breakpoint” non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

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

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</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>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (♦) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (♦) <i>Mycoplasma hominis</i> (♦) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (♦)
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA

<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (♦) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <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> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei.</p> <p>(♦) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.</p> <p>(1) Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale,</p>

assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

(2) Lo *S. aureus* meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale.

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

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 ml/kg/h.

La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

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

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

In 10 bambini con grave sepsi, la C_{max} era pari a 6,1 mg/l (intervallo 4,6 - 8,3 mg/l), dopo un'infusione endovenosa di un'ora alla dose di 10 mg/kg nei bambini di età inferiore all'anno, mentre nei bambini

da uno a 5 anni di età era pari a 7,2 mg/l (intervallo 4,7 - 11,8 mg/l). I valori dell'AUC erano, nei rispettivi gruppi, pari a 17,4 mg· h/l (intervallo 11,8 - 32,0 mg· h/l) e 16,5 mg· h/l (intervallo 11,0 - 23,8 mg· h/l).

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Tollerabilità articolare:

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico (E 270)
Sodio cloruro
Acido cloridrico (E 507) per l'aggiustamento del pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

A meno che la compatibilità con altre soluzioni/farmaci non sia stata confermata, la soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente. I segnali visivi di incompatibilità sono, ad esempio, precipitazione, intorbidimento e scolorimento.

L'incompatibilità si verifica con tutte le soluzioni per infusione/farmaci che sono fisicamente o chimicamente instabili al pH della soluzione (es: penicilline, soluzioni di eparina), in particolare in combinazione con soluzioni aggiustate ad un pH alcalino (pH delle soluzioni di ciprofloxacina: 3.9 - 4.5).

6.3 Periodo di validità

Flaconcini in vetro: 3 anni
Sacche di plastica: 2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.
Conservare il flaconcino/la sacca fino all'uso nel cartone esterno/nella sacca esterna di alluminio per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini in vetro:

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I o II, chiuso con un tappo di gomma bromobutile o clorobutile e una ghiera di alluminio.
Confezioni: flaconcini da 100 ml (200 mg di ciprofloxacina) in astucci da 1, 5, 10 flaconcini.

Sacche di plastica:

Sacca per infusione in polipropilene munita di punto di perforazione.
Confezioni: sacche da 200 ml (400 mg di ciprofloxacina) in astucci da 1 sacca.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Controllare visivamente la soluzione prima dell'uso e usare solo le soluzioni limpide e prive di particelle.

L'infusione non contiene conservanti. Solo monouso. Gli eventuali residui della soluzione e i flaconcini e/o le sacche devono essere smaltiti in modo adeguato, in conformità ai requisiti di legge locali.

Ciprofloxacina Hikma è compatibile con le soluzioni seguenti: soluzione fisiologica di cloruro di sodio, soluzione Ringer, soluzione Ringer lattato, soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) o 100 mg/ml (10 %) e soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) con soluzione di

cloruro di sodio 2,25 mg/ml (0,225 %) o 4,5 mg/ml (0,45%) e soluzione di fruttosio al 10%. La compatibilità con tali soluzioni è stata dimostrata con concentrazioni di ciprofloxacina di 1 mg/ml. La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata immediatamente dopo la diluizione, dopo 24 ore a 2-8°C e dopo 24 ore a temperatura ambiente. Tranne che in caso di compatibilità dimostrata, la soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente.

Prima della somministrazione, esaminare visivamente la soluzione diluita, al fine di rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato o di alterazioni del colore. Usare solo le soluzioni limpide e incolori.

Flaconcini in vetro

Ciprofloxacina Hikma 2 mg/ml può essere infuso con una cannula idonea, direttamente o diluito con uno qualsiasi dei fluidi sopra elencati.

Sacche di plastica

Estrarre la sacca dalla protezione esterna immediatamente prima dell'uso. La protezione esterna protegge dall'umidità. La sacca interna preserva la sterilità del prodotto.

Per aprire, strappare la protezione in corrispondenza della fessura ed estrarre il contenitore con la soluzione. La plastica può presentarsi leggermente opaca a causa dell'umidità assorbita durante il processo di sterilizzazione. Ciò è normale e non compromette la qualità o la sicurezza della soluzione. L'opacità si riduce gradualmente. Dopo la rimozione della protezione, comprimere la sacca interna con decisione per assicurarsi che non vi siano piccole perdite. In caso di perdite, la sterilità può essere compromessa e la soluzione deve essere eliminata.

ATTENZIONE: non usare contenitori in plastica nelle connessioni in serie. In caso contrario, possono verificarsi embolie gassose a causa dell'aria residua aspirata dal contenitore primario prima che la somministrazione di fluido dal contenitore secondario sia stata completata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: +351 219 608 410

Fax: +351 219 615 102
portugalgeral@hikma.com

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N.: 037571015 "200 mg/100 ml Soluzione per infusione endovenosa" 1 Flaconcino in vetro

AIC N.: 037571027 "200 mg/100 ml Soluzione per infusione endovenosa" 5 Flaconcini in vetro

AIC N.: 037571039 "200 mg/100 ml Soluzione per infusione endovenosa" 10 Flaconcini in vetro

AIC N.: 037571054 "400 mg/200 ml Soluzione per infusione" Sacca in Ppe con spike-port

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2007

Rinnovo: Ottobre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO