

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione  
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione  
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina (come idrogeno solfato).

50 ml di soluzione contengono 100 mg di ciprofloxacina.  
100 ml di soluzione contengono 200 mg di ciprofloxacina.  
200 ml di soluzione contengono 400 mg di ciprofloxacina.

Eccipiente con effetto noto: sodio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.  
Soluzione chiara e incolore.

pH della soluzione: 4,0-4,9

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - Esacerbazione di malattia polmonare cronica ostruttiva
  - Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - Polmonite

- Otite media cronica suppurativa
  - Esacerbazione acuta della sinusite cronica, particolarmente se causata da batteri Gram-negativi
  - Infezioni delle vie urinarie
  - Orchiepididimite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Nelle infezioni dell'apparato genitale di cui sopra, qualora siano sostenute da *Neisseria gonorrhoeae* o ritenute tali, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina e confermarne la sensibilità tramite prove di laboratorio.
- Infezioni del tratto gastrointestinale (ad es. diarrea del viaggiatore)
  - Infezioni intraddominali
  - Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
  - Otite esterna maligna
  - Infezioni ossee e articolari
  - Trattamento di infezioni in pazienti neutropenici
  - Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
  - Inalazione di antrace (profilassi e terapia dopo esposizione)

#### Bambini e adolescenti

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

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

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

La posologia viene determinata 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 impossibilitato ad assumere il trattamento orale (ad es. i pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina e.v. sino a quando non sarà possibile passare alla terapia 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 e articolari) può richiedere l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati in relazione ai patogeni coinvolti.

## Adulti

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Infezioni delle basse vie respiratorie		400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Esacerbazione acuta della sinusite cronica	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie	Pielonefrite complicata e non complicata	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 7 a 21 giorni, può essere somministrato più a lungo di 21 giorni in alcune specifiche circostanze (come ad es. gli ascessi)
	Prostatite	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 2 a 4 settimane (in acuto)
Infezioni dell'apparato genitale	Orchepididimit e malattia infiammatoria pelvica	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	per almeno 14 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni del tratto gastrointestinale e infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> diversa da <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	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Da 7 a 14 giorni	
Infezioni ossee e articolari	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	Massimo per 3 mesi	

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	400 mg somministrati 2 oppure 3 volte al giorno	La terapia deve essere continuata per l'intero periodo della neutropenia
Profilassi e terapia dopo inalazione di antrace in persone che necessitano di terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo esposizione accertata o presunta.	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma all'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 appena possibile)</b>
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 inalazione di	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno	60 giorni dalla conferma

antrace in persone che necessitano di trattamento parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo esposizione accertata o presunta.	a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	all'esposizione del <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

### Anziani

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

### Danno renale ed epatico

Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate per i pazienti con funzionalità renale compromessa: \_

<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 il normale dosaggio.
30-60	124-168	200-400 mg ogni 12h
< 30	> 169	200-400 mg ogni 24h
Pazienti emodializzati	> 169	200-400 mg ogni 24h (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200-400 mg ogni 24h

Non è necessaria alcuna modifica della dose nei pazienti con ridotta funzionalità epatica.

La somministrazione a bambini con funzionalità renale e/o epatica compromessa 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 60 minuti.

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è 60 minuti per Ciprofloxacina Kabi 400 mg e 30 minuti per Ciprofloxacina Kabi 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente sia il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola sia con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.2).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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.

*Infezioni gravi e infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi e 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 orchiepididimiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

*Infezioni intraddominali*  
Sono disponibili dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intraddominali postchirurgiche.

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

*Infezioni ossee ed articolari*  
La ciprofloxacina deve essere usata in associazione con un altro agente antimicrobico in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

### Inalazione di antrace

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.

### Patologie della vista

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

### Popolazione pediatrica

L'impiego di ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti deve seguire le linee guida ufficiali. Il trattamento con la 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 ha mostrato di causare 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; gruppo di controllo: 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 broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa fra 5 e 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 possono essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso della ciprofloxacina.

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

#### Ipersensibilità

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. L'infiammazione e le rotture dei tendini possono manifestarsi fino a diversi 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 essere avvisati di evitare l'esposizione diretta alla luce solare eccessiva o ai raggi ultravioletti (vedere paragrafo 4.8).

#### Sistema Nervoso Centrale

È noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano essere predisposti alle convulsioni.

Se queste dovessero manifestarsi, interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche

possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste situazioni, 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, inclusi 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 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 (es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia).

Gli anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa Ciprofloxacina Kabi, in queste popolazioni.

(Vedere il paragrafo 4.2 Anziani, il paragrafo 4.5, il paragrafo 4.8, il paragrafo 4.9)

### Disglicemia

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

### 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.

### Rene e vie urinarie

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 e in tali pazienti sarà bene evitare un'eccessiva alcalinità delle urine.

### Funzionalità renale compromessa

Poiché la ciprofloxacina viene in gran parte escreta imm modificata 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 e 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.

### Carico di NaCl

Ciprofloxacina Kabi contiene 15,1 mmol (347 mg) di sodio per 100 ml di soluzione per infusione. Nei pazienti per i quali la somministrazione di sodio può essere causa di complicanze (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.), l'aggiunta addizionale di sodio deve essere tenuta in debita considerazione.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

#### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

Metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati osservati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta ad una lieve diminuzione della  $C_{max}$  e dell'AUC della ciprofloxacina.

### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali

#### Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della  $C_{max}$  di un fattore 7, intervallo 4 - 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 - 24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato a 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 e 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. Conseguentemente può portare alla comparsa di effetti indesiderati teofillina indotti che, raramente, possono mettere il paziente in pericolo di vita o risultare fatali. Durante la terapia in associazione, occorre monitorare le concentrazioni sieriche di teofillina, eventualmente riducendo la sua dose (vedere paragrafo 4.4).

#### Altre xantine

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

#### Fenitoina

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

#### Ciclosporina

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

#### Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il suo effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo del fluorochinolone all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si deve monitorare frequentemente l'INR durante e nel periodo immediatamente successivo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione).

#### Glibenclamide

In casi particolari la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti glibenclamide può intensificare l'azione di glibenclamide (ipoglicemia).

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli 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 consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente la dose durante la somministrazione concomitante 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 del 22% la clearance della lidocaina somministrata per via endovenosa. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che si verifichi un'interazione con ciprofloxacina, associata ad effetti indesiderati, dopo somministrazione concomitante.

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

### Agomelatina

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

### Zolpidem

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

## **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 mostrato 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 di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

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

Le reazioni avverse segnalate con la ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono segnalate sotto, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (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 Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitanemia	Anemia emolitica Agranulocitosi (pericolosa per la vita) Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione Midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico/angioedema	Reazione anafilattica Shock Anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione tipo malattia da siero	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Disturbi endocrini</b>					Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento o Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, ipomania

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione e Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione intracraniale e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati principalmente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato o all'ECG (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Diarrea inclusa colite pseudomembranosa associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		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)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura del tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulointerstiziale		

<b>Classificazio ne per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Non Comune</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Raro</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibil i)
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministra zione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministr azione endovenos a)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto Standardi zzato aumentat o INR (in pazienti trattati con antagonis ti 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, Transitorio incremento delle transaminasi, eruzione cutanea
Non comune	Trombocitopenia, Trombocitemia, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigine, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura di tendine

#### Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia riportata sopra si riferisce a dati raccolti in studi sull'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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/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.

#### Sintomi

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

#### Gestione

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 e il pH urinario, se necessario acidificando le

urine per prevenire la cristalluria. 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 del prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

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

#### Effetti farmacodinamici:

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. Il livello di resistenza crociata tra ciprofloxacina e gli altri chinolonici è variabile. 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 (comuni in *Pseudomonas aeruginosa*) e i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

#### Spettro di attività antibatterica:

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

“Breakpoint” clinici EUCAST (V.7.1, validi dal 10/03/2017)

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<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> <sup>2</sup>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
“Breakpoint” non correlati alla specie	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

<sup>1</sup>. I “breakpoint” sono basati su terapie ad alte dosi (0,4 g x 3 i.v.).

<sup>2</sup>. I “breakpoint” si applicano solo all’uso nella profilassi della meningite meningococcica

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)

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<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>
Altri microrganismi: <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>**</sup> <i>Campylobacter spp.</i> <sup>**</sup> <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<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 micro-organismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>

- \* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle
- + indicazioni cliniche approvate.
- (\$ Frequenza di resistenza  $\geq 50\%$  in uno o più paesi europei
- ) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza
- (1 acquisiti
- ) Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva.
- L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità *in vitro* e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi
- (2 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.
- 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 e ha un grande volume di distribuzione alla 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 desetilciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), oxiciprofloxacina (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 intravenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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<sub>max</sub> e l'AUC non sono risultate dipendenti dall'età (oltre l'anno di età). Non si è osservato un incremento apprezzabile nella C<sub>max</sub> e nell'AUC in seguito a somministrazioni multiple (10 mg/kg 3 volte al giorno).

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

Questi valori sono compresi nell'intervallo riscontrato negli adulti alle dosi terapeutiche. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti 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 rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

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

#### Tollerabilità articolare:

Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto riducendo il peso sulle 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

Sodio cloruro

Acido solforico

Sodio idrossido come regolatore del pH

Acqua per preparazioni iniettabili.

### 6.2 Incompatibilità

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

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

L'incompatibilità si verifica con tutte le soluzioni o tutti i medicinali per infusione fisicamente o chimicamente instabili al pH delle soluzioni (ad es. penicilline, soluzioni epariniche), in particolare in associazione con soluzioni portate a un pH alcalino (pH delle soluzioni di ciprofloxacina: 4.0 - 4.9 ).

### **6.3 Periodo di validità**

Sacca poliolefinica con sovrasacca in alluminio (sacche Freeflex)

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione, Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione e Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione: 24 mesi.

Flaconi in polietilene (KabiPac)

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione: 24 mesi

Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione e Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione: 36 mesi

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato subito. Se non viene utilizzato subito, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità di chi usa il prodotto.

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

Non refrigerare o congelare.

Tenere la sacca per infusione nella sovrasacca fino a quando non si è pronti per l'uso per proteggere il medicinale dalla luce.

Tenere i flaconi per infusione nell'imballaggio esterno fino a quando non si è pronti per l'uso per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale vedere paragrafo 6.3.

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

Sacca poliolefinica chiara e flessibile con sovrasacca in alluminio (sacche Freeflex) o flaconi in polietilene (KabiPac).

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione:  
confezioni:

1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche

1, 5, 10, 20, 25, 30 o 40 flaconi

Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione:  
confezioni:

1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche

1, 5, 10, 20, 25, 30 o 40 flaconi

Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione:  
confezioni:

1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche

1, 5, 10, 20, 30 o 40 flaconi.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Per un'unica somministrazione. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Una volta aperta la sacca/flacone deve essere utilizzata/o immediatamente. Non preparare miscele in flaconi di vetro.

Ciprofloxacina Kabi è compatibile con soluzioni isotoniche di sodio cloruro, soluzioni di Ringer, soluzioni di Ringer lattato, soluzioni di 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%) di glucosio e soluzioni di 50 mg/ml (5%) di glucosio con 2,25 mg/ml (0,225%) o 4,5 mg/ml (0,45%) di soluzioni di sodio cloruro. La compatibilità con queste soluzioni è stata provata nell'intervallo di diluizione di 1+1 e 1+4, corrispondenti a concentrazioni di ciprofloxacina da 0,4 a 1 mg/ml. A meno che la compatibilità non sia provata, la soluzione per infusione deve essere sempre somministrata separatamente (vedi anche il paragrafo 6.2 ).

La soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente prima dell'utilizzo per le particelle e la mancanza di colore. La soluzione ricostituita è chiara e incolore.

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

Fresenius Kabi Italia S.r.l. - Via Camagre, 41 - I-37063 Isola della Scala (VR) - Italia

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

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 1 flacone in PE da 50 ml

A.I.C. 037406345

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 5 flaconi in PE da 50 ml

A.I.C. 037406194

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml A.I.C.037406206	10 flaconi in PE da 50 ml
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml A.I.C. 037406218	20 flaconi in PE da 50 ml
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml A.I.C. 037406358	25 flaconi in PE da 50 ml
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml A.I.C. 037406220	30 flaconi in PE da 50 ml
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml A.I.C. 037406232	40 flaconi in PE da 50 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406360	1 flacone in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406244	5 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406257	10 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406269	20 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406372	25 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406271	30 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml A.I.C. 037406283	40 flaconi in PE da 100 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406384	1 flacone in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406295	5 flaconi in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406307	10 flaconi in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406319	20 flaconi in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406321	30 flaconi in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml A.I.C. 037406333	40 flaconi in PE da 200 ml
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406396	1 Sacca Freeflex A.I.C.
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406408	5 Sacche Freeflex A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406410	10 Sacche Freeflex A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406422	20 Sacche Freeflex A.I.C

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406434	30 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml 037406446	40 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406459	1 Sacca Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406461	5 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406473	10 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406485	20 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406497	30 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml 037406509	40 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406511	1 Sacca Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406523	5 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406535	10 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406547	20 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406550	30 Sacche Freeflex	A.I.C
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml 037406562	40 Sacche Freeflex	A.I.C

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

Agosto 2007 / Dicembre 2011

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**