

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Hospira 2 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene: 2 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: 1 ml di soluzione contiene: 50 mg di glucosio monoidrato: equivalente a 45 mg di glucosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione chiara, incolore o giallognola.

Il valore del pH della soluzione per infusione varia nell'intervallo compreso tra 3,9 e 4,5.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina 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
 - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
 - infezioni broncopulmonari 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 dell'apparato 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)

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

Bambini e adolescenti

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

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

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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.

Dopo l'inizio del trattamento per via endovenosa, il trattamento può essere variato passando al trattamento per via orale con compresse o sospensione se clinicamente indicato a discrezione del medico. Il trattamento per via endovenosa dovrebbe essere passato a quello per via orale appena possibile.

In casi gravi o se il paziente non è in grado di assumere le compresse (ad esempio pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina per via endovenosa fino a quando è 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 ed articolari) può richiedere l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati a seconda dei patogeni coinvolti.

Adulti

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva del passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse	400 mg da due a	da 7 a 14 giorni

vie respiratorie		tre volte al giorno	
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	400 mg da due a tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	400 mg da due a tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	da 28 giorni a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	400 mg da due a tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere prolungato per più di 21 giorni in alcune specifiche circostanze (come ascessi)
	Prostatite	400 mg da due a tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)
Infezioni dell'apparato genitale	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	400 mg da due a 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	400 mg da due a tre volte al giorno	da 5 a 14 giorni

Infezioni della cute e dei tessuti molli	400 mg da due a tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni ossee ed articolari	400 mg da due a tre volte al giorno	al massimo 3 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	400 mg da due a tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia 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 al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva del 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
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

presunta.		
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 gravita' 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 Orale [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30-60	124 to 168	200-400 mg ogni 12 h
< 30	> 169	200-400 mg ogni 24 h
Pazienti emodializzati	> 169	200-400 mg ogni 24 h (dopo dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200-400 mg ogni 24 h

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 soluzione per infusione 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina soluzione per infusione 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 infusa direttamente o in parallelo con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.2 e 6.6).

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina è sconsigliata 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* isolata resistente ai fluorochinoloni. In caso di epididimo-orchiti e malattia infiammatoria pelvica, empiricamente la ciprofloxacina può essere somministrata solo in associazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio cefalosporine) 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 delle vie urinarie

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

L'uso di ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti deve attenersi alle linee guida ufficiali disponibili. 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 ha dimostrato di provocare 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; comparatori: n = 349 , età media = 6,2 anni , range di età = 1-17 anni), ha rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (desunta da segni e sintomi clinici correlate alle articolazioni) al giorno +42 del 7,2 % e del 4,6 % . Rispettivamente , l' incidenza di artropatia correlata al farmaco per 1 anno di follow- up è stata del 9,0 % e del 5,7% . L'aumento dei casi di sospette artropatia correlata al farmaco nel tempo non è stata statisticamente significativa tra i due gruppi . Il trattamento deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, a causa di possibili eventi avversi a carico delle articolazioni e/o ai tessuti circostanti.

Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica

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

Infezioni complicate del tratto urinario e pielonefrite

Il trattamento con ciprofloxacina di infezioni del tratto urinario dovrebbe essere considerato quando altri trattamenti non possono essere utilizzati e dovrebbe essere basato sui risultati della documentazione microbiologica.

Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa tra 1-17 anni.

Altre infezioni gravi specifiche

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

L'uso della ciprofloxacina per particolari infezioni gravi, diversi da quelli di cui sopra, non è stato valutato in studi clinici e l'esperienza clinica è limitata. Di conseguenza, si consiglia cautela nel trattamento di pazienti con queste infezioni.

Ipersensibilità

Ipersensibilità e reazioni allergiche, incluse reazioni anafilassi e anafilattoidi, si possono verificare dopo una dose singola (vedere paragrafo 4.8) e possono essere pericolose per la vita. Se si verifica tale reazione, la ciprofloxacina deve essere interrotta ed è necessario un trattamento medico adeguato.

Sistema muscoloscheletrico

La ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con una anamnesi di malattia dei tendini / patologia correlata al trattamento dei chinoloni. Tuttavia, in casi molto rari , dopo documentazione microbiologica dell'agente causale e valutazione del rapporto rischio / beneficio , la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di alcune infezioni gravi, in particolare in caso di fallimento della terapia standard o resistenza batterica, dove i dati microbiologici possono giustificare l'uso della ciprofloxacina .

Tendinite e rottura dei tendini (in particolare del tendine di Achille), talvolta bilaterale , possono verificarsi con ciprofloxacina , anche entro le prime 48 ore di trattamento . Infiammazione e rottura del tendine possono verificarsi anche fino a parecchi mesi dopo la sospensione della terapia con ciprofloxacina . Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

A qualsiasi segno di tendinite (ad esempio gonfiore doloroso, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto. Si deve prestare attenzione a mantenere l'arto interessato a riposo .

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con miastenia gravis, perché i sintomi possono essere esacerbati (vedere paragrafo 4.8) .

Fotosensibilità

La ciprofloxacina ha mostrato provocare reazioni di fotosensibilità. I pazienti che assumono ciprofloxacina devono essere avvertiti di evitare sia l'esposizione diretta che prolungata alla luce solare o all'irradiazione UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina come 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 ideazione/pensieri di suicidio che culminano in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

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

Patologie cardiache

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

- sindrome del QT lungo congenita
- uso concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- malattia cardiaca (es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai farmaci che prolungano il QTc. Pertanto, si deve usare cautela quando si usano fluoroquinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in queste popolazioni (vedere paragrafo 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9).

Ipoglicemia

Come con altri chinoloni, è stata segnalata ipoglicemia più spesso nei pazienti diabetici, soprattutto nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici, è raccomandato un attento monitoraggio del glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Sistema gastrointestinale

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (compreso diverse settimane dopo il trattamento) può indicare una colite da antibiotici (con possibile esito fatale pericoloso per la vita), che richiede un trattamento immediato (vedere paragrafo 4.8). In tali casi, la ciprofloxacina deve essere immediatamente interrotta ed intrapresa una appropriata terapia. I farmaci anti-peristaltici sono controindicati in questa situazione.

Rene e vie urinarie

L'impiego di ciprofloxacina può causare cristalluria (vedere paragrafo 4.8). L'idratazione del paziente in trattamento con ciprofloxacina deve essere sufficiente e bisogna prestare attenzione ad evitare che le urine diventino eccessivamente alcaline.

Funzionalità renale compromessa

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.

Fegato e vie biliari

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*.

Ciprofloxacina P450

La ciprofloxacina è un inibitore del CYP1A2 e può causare un aumento della concentrazione sierica di sostanze che sono metabolizzate da questo enzima quando si somministrano insieme (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina).

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

Poiché la ciprofloxacina ha una certa attività *in vitro* nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis*, possono registrarsi falsi negativi di colture di campioni prelevati nel corso del trattamento con ciprofloxacina.

Reazione al sito di iniezione

Durante la somministrazione endovenosa di ciprofloxacina è stata riportata irritazione locale nel sito di iniezione, in particolare con tempi di infusione della durata di 30 min o meno. La reazione si manifesta con una reazione cutanea localizzata, che si risolve subito dopo l'interruzione dell'infusione. Somministrazioni endovenose successive non sono controindicate a meno che la reazione non si ripresenti o peggiori.

Patologie della vista

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

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri prodotti medicinali sulla ciprofloxacina:

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

La ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con 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 riduce la clearance renale della ciprofloxacina. L'impiego simultaneo di probenecid e ciprofloxacina può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri prodotti medicinali:

Tizanidina

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

Metotrexato

L'impiego simultaneo di metotrexato e ciprofloxacina può inibire il trasporto tubulare del metotrexato nei reni, con risultante aumento della concentrazione plasmatica di metotrexato. Ciò può causare un aumento del rischio di reazioni tossiche da metotrexato; l'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

L'impiego simultaneo di teofillina e ciprofloxacina può causare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di teofillina. Questo può portare a effetti indesiderati teofillina-indotti che, raramente, possono essere pericolosi per la vita o fatali.

Se l'impiego simultaneo di questi due medicinali non può essere evitato, bisogna monitorare le concentrazioni plasmatiche di teofillina e, se necessario, ridurre la dose di teofillina (vedere paragrafo 4.4).

Altri derivati xantinici

Dopo trattamento concomitante con ciprofloxacina e caffeina oppure pentossifillina (oxpentifillina), sono state riportate concentrazioni sieriche aumentate di questi derivati xantinici.

Fenitoina

Ciprofloxacina può aumentare o diminuire la concentrazione sierica della fenitoina somministrata in concomitanza. Si raccomanda di monitorare i livelli di fenitoina.

Ciclosporina

Un transitorio aumento della creatinina sierica è stata riscontrata quando è stata impiegata ciprofloxacina insieme alla ciclosporina. I valori sierici di creatinina in questi pazienti devono essere regolarmente controllati (due volte la settimana).

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e vitamina K può aumentare l'azione anticoagulante di quest'ultimo. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché risulta difficile valutare il contributo del fluorochinolone all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale). Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con gli antagonisti della vitamina K (ad es. warfarin, acenocoumarolo, fenprocoumon, o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

Negli studi clinici è stato dimostrato che l'impiego concomitante di duloxetina insieme ai potenti inibitori dell'isoenzima 1A2 del CYP450 come la fluvoxamina, può dar luogo a un aumento dell'AUC e della C_{max} della duloxetine. Sebbene non vi siano dati clinici disponibili sulla probabile interazione con la ciprofloxacina, sono previsti effetti simili dopo trattamento 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 il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

È stato dimostrato nei soggetti sani che l'uso concomitante di medicinali a base di lidocaina con la ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, riduce la clearance della lidocaina per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina fosse ben tollerato, potrebbe verificarsi una probabile interazione con la ciprofloxacina associata ad effetti collaterali dopo trattamento 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

La C_{max} e l'AUC del sildenafil sono risultati aumentati del doppio nei soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrata in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, è necessaria attenzione quando si prescrive la ciprofloxacina insieme al sildenafil valutandone i rischi e i benefici.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina in 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 in età precoce e nel periodo prenatale esposti a chinoloni sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, quindi, 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).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ciprofloxacina durante la 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

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione. Pertanto, la capacità di guidare o di utilizzare macchinari può essere compromessa.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate (ADR) sono nausea, diarrea, vomito, transitorio aumento delle transaminasi, rash e reazioni al sito di iniezione e di infusione. ADRs provenienti da studi clinici e della sorveglianza post-marketing con Ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) ordinate per categorie di frequenza sono elencate di seguito. L'analisi di frequenza tiene in considerazione i dati di somministrazione sia orale che endovenosa di ciprofloxacina

Sistemi ed organi	Comune > 1/100 to < 1/10	Non comune > 1/1000 to < 1/100	Raro > 1/10000 to < 1/1000	Molto raro < 1/10000	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Superinfezioni micotiche	Antibiotici collegati a colite pseudomembranosa (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere il paragrafo 4.4).		
Patologie del sistema emolinfopoietico		eosinofilia	Leucopenia Anemia, Neutropenia Leucocitosi	Anemia emolitica Agranulocytosi	

			Trombocitopenia Trombocitemia	s Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione del midollo osseo (pericolosa per la vita)	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni allergiche Edema allergico/angiedema	Reazioni anafilattiche Shock anafilattico (con rischio di vita)(vedere il paragrafo 4.4) Reazione tipo malattia da siero.	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Perdita dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere sezione 4.4)		
Disturbi psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Ansia Sogni anormali Depressione, (con potenziale di ideazione di suicidio/pensieri suicidari e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche(con potenziale di ideazione di suicidio/pensie ri suicidari e suicidio) (vedere il paragrafo 4.4)	
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Vertigini Disturbi del sonno	Par-e disestesia Ipoestesia Tremori	Emicrania Disturbi del coordinamento	Neuropatia periferica e polineuropati a (vedere paragrafo 4.4)

		Disgeusia	Convulsioni (incluso stato di male epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Andatura goffa Disturbi del nervo olfattivo Aumento della pressione intracranica e pseudotumorec rebbri	
Patologie dell'occhio			Disturbi della visione (per es. visione doppia)	Cromatopsia	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Perdita dell'udito / compromissione dell'udito		
Patologie cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsioni di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).
Patologie vascolari			Vasodilatazione ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (comprende l'asma)		
Patologie gastrointestin	Nausea	Vomito		Pancreatite	

ali	Diarrea	Dolore addominale e gastrointestinale Dispepsia Flatulenza			
------------	---------	--	--	--	--

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari		Aumento dei livelli di transaminasi Aumento 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 letale) Sindrome tossica epidermica (potenzialmente letale)	Pustolosi acuta generalizzata esantematosa (AGEP)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore ai muscoli letale (ad es. dolore alle estremità, dolore alla schiena, dolore al petto) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e delle contrazioni	Debolezza muscolare Tendinite Rottura dei tendini principalmente il tendine di Achille (vedere paragrafo 4.4) Aggravamento dei sintomi della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	

Patologie renali e urinarie		Compromissione renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulointerstiziale		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione al sito di iniezione e infusione (solo somministrazioni endovenose)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (ipeidrosi)		
Esami diagnostici:		Aumento della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento delle amilasi		Aumento del rapporto standardizzato internazionale (nei pazienti trattati con gli antagonisti della Vitamina K)

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

Comune	Vomito, aumento transitorio delle transaminasi, Rash
Non comune	Trombocitopenia, trombocitemia, confusione e disorientamento, allucinazioni, parestesie e disestesie, convulsioni, vertigini, disturbi visivi, perdita dell'udito, tachicardia, vasodilatazione, ipotensione, insufficienza epatica transitoria, ittero colestatico, insufficienza renale, edema
Raro	Pancitopenia, depressione midollare, shock anafilattico, reazioni psicotiche, emicrania, disturbi del nervo olfattivo, problemi di udito, vasculite, pancreatite, necrosi epatica, petecchie, rottura del tendine

Popolazione pediatrica:

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

Segnalazione di sospette reazioni avverse

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

4.9. Sovradosaggio

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

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

Oltre alle consuete misure di emergenza, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere il paziente adeguatamente idratato. Solo 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. E' necessario effettuare il monitoraggio con ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni;
codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione

In quanto agente antibatterico fluorochinolone, l'azione battericida della ciprofloxacina consiste nell'inibizione della topoisomerasi sia di tipo II (DNA-girasi) che della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica / farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

In vitro la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale da mutazioni del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra ciprofloxacina e altri fluorochinoloni che ne risulta è variabile. Singole mutazioni

possono non risultare nella resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica per molti o tutti i principi attivi all'interno della classe.

Impermeabilità e/o meccanismi di pompa di efflusso di resistenza di sostanza attiva possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuna sostanza attiva. Tutti i meccanismi *in vitro* di resistenza sono comunemente osservati nei sistemi isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso possono influenzare la suscettibilità alla ciprofloxacina.

È stata riportata resistenza plasmide - mediata codificata da geni *qnr*.

Spettro di attività antibatterica

I punti di interruzione separano i ceppi sensibili da ceppi con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

Microorganismi	Suscettibilità	Resistenza
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> and <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
Non-species-related breakpoints*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L

¹*Staphylococcus* spp. – I punti di interruzione per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

*punti di interruzione non-specie-correlate sono stati determinati principalmente sulla base dei dati PK / PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Essi sono utilizzati solo per le specie a cui non sono stati assegnati punti di interruzione specie-specifici e non per quelle specie in cui non è raccomandato il test di sensibilità.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per specie selezionate e sono auspicabili informazioni locali sulla resistenza, in particolare quando si trattano infezioni gravi. Se necessario, la consulenza di esperti dovrebbe essere presa in considerazione quando la prevalenza locale di resistenza è tale che l'utilità dell'agente è dubbia in almeno alcuni tipi di infezione.

Classificazione delle specie rilevanti secondo la sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4).

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI

<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus Anthracis</i> (1)
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u> <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>Microorganismi anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microorganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<u>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA POTREBBE ESSERE UN PROBLEMA</u>
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Microorganismi 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>Microorganismi anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>ORGANISMI INTRINSICAMENTE RESISTENTI</u>
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i>

<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microorganismi anaerobi</u> Eccetto quanto elencato in alto
<u>Altri microorganismi</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 dell'EU</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi su animali con infezioni sperimentali 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'utilizzo consigliato in soggetti umani si basa principalmente sulla sensibilità in vitro e su dati sperimentali su animali insieme a qualche dato nell'uomo. La durata del trattamento di due mesi negli adulti con ciprofloxacina orale alla dose seguente, 500 mg due volte al giorno, è considerata efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo. Il medico curante deve fare riferimento ai documenti nazionali e / o internazionali di consenso in materia di trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): <i>Staphylococcus aureus</i> meticillino-resistente presenta molto comunemente resistenza ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è circa dal 20 al 50% tra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di una infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte alla fine dell'infusione . La farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare rispetto alla dose fino a 400 mg somministrati per via endovenosa.

Il confronto dei parametri farmacocinetici con un regime di due volte al giorno e di tre volte al giorno di dose endovenosa indica che non ci sia un'evidenza di accumulo di ciprofloxacina e dei suoi metaboliti .

L'infusione endovenosa di 200 mg di ciprofloxacina in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg di ciprofloxacina, entrambe somministrati ogni 12 ore , produce un'area sotto la curva concentrazione sierica/tempo (AUC) equivalente.

L'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina in 60 minuti ogni 12 ore è bioequivalente a una dose orale di 500 mg ogni 12 ore per quanto riguarda la AUC .

La dose endovenosa di 400 mg somministrata in 60 minuti ogni 12 ore, produce una Cmax simile a quella osservata con una dose orale di 750 mg .

Un'infusione di 60 minuti di ciprofloxacina 400 mg ogni 8 ore è equivalente per l' AUC a 750 mg somministrati oralmente ogni 12 ore.

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine è basso (20-30%). La Ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed allo stato stazionario ha un grande volume di distribuzione 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), il seno, le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle delle concentrazioni plasmatiche.

Biotrasformazione

Sono state segnalate basse concentrazioni di quattro metaboliti, che sono stati identificati come desetilenciprofloxacina (M 1), sulfociprofloxacina (M 2), oxociprofloxacina (M 3) e formilciprofloxacina (M 4). I metaboliti mostrano *in vitro* un'attività antimicrobica, ma in misura inferiore a quella del composto originario.

La ciprofloxacina è nota essere un inibitore moderato dell'iso-enzima CYP 450 1A2.

Eliminazione

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

Escrezione della ciprofloxacina (% di dose)		
	Somministrazione endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61.5	15.2
Metaboliti (M ₁ -M ₄)	9.5	2.6

La clearance renale è compresa tra 180-300 ml/kg/h e la clearance corporea totale è compresa tra 480-600 ml/kg h. La Ciprofloxacina subisce sia filtrazione glomerulare che secrezione tubulare. Una grave insufficienza renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, fino a 12 ore.

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

Farmacocinetica nei bambini

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 in bambini di età inferiore all'anno, mentre in 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 o tossicità per la riproduzione.

Come una serie di altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione clinicamente rilevanti. I dati sulla fotomutagenicità/ fotocarcinogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in animali da esperimenti. 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 il peso dalle 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

Glucosio monoidrato,
Acido lattico 50%
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico per la correzione del pH

6.2. Incompatibilità

Questo 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 segni visivi di incompatibilità sono ad esempio precipitazione, annebbiamento e scolorimento.

L'incompatibilità appare con tutte le soluzioni da infusione/farmaci che sono fisicamente o chimicamente instabili al pH delle soluzioni (ad esempio penicilline, soluzioni di eparina), specialmente in combinazione con soluzioni aggiustate ad un pH alcalino (pH di soluzioni ciprofloxacina: 3,9-4,5).

6.3. Periodo di validità

100 mg/50 ml: 18 mesi
200 mg/100 ml: 24 mesi
400 mg/200 ml: 24 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Non refrigerare o congelare.

Tenere la sacca per infusione dentro il foglio metallico esterno sigillato per proteggere il medicinale dalla luce e dall'evaporazione.

La soluzione per infusione deve essere impiegata immediatamente dopo l'apertura.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

La ciprofloxacina soluzione per infusione è confezionata in sacche per infusione trasparenti (PVC o poliolefine) contenenti 50 ml, 100 ml o 200 ml di soluzione sterile di ciprofloxacina 2 mg/ml. Le sacche sono confezionate in contenitori a doppio strato di polietilentereftalato metallizzati.

Confezioni:

5 x 50 ml, 10 x 50 ml, 50 x 50 ml

5 x 100 ml, 10 x 100 ml, 50 x 100 ml

5 x 200 ml, 10 x 200 ml, 20 x 200 ml

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

La ciprofloxacina soluzione per infusione deve essere somministrata senza miscelazione con altre sostanze né altri liquidi infusionali. L'infusione di Ciprofloxacina è stata dimostrata essere compatibile con soluzione di Ringer, soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%), soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%) e 100 mg/ml (10%) e soluzione per infusione di fruttosio 100 mg/ml (10%) quando infuse in parallelo. Salvo dimostrazione della compatibilità, la soluzione per infusione deve essere sempre somministrata separatamente.

Quando le soluzioni per infusione di ciprofloxacina sono mescolate con soluzioni infusionali compatibili per motivi microbici e di sensibilità alla luce queste soluzioni devono essere somministrati subito dopo la miscelazione.

Solo monouso.

A temperature fredde può formarsi un precipitato, che si ri-scioglierà a temperatura ambiente (15 °C - 25 °C).

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per la presenza di particolato o di alterazione del colore prima della somministrazione. Devono essere impiegate solo soluzioni trasparenti e incolori o giallognole.

La soluzione eventualmente rimanente e le sacche devono essere adeguatamente smaltite secondo le disposizioni locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.

Via Orazio, 20/22 – 80122 Napoli

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

037597010 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche PVC da 50 ml
037597022 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche PVC da 100 ml
037597034 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche PVC da 200 ml

037597046 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche Polyolefin da 50 ml
037597059 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche Polyolefin da 100 ml
037597061 2 mg/ml soluzione per infusione 5 sacche Polyolefin da 200 ml

037597073 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche PVC da 50 ml
037597085 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche PVC da 100 ml
037597097 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche PVC da 200 ml

037597109 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche Polyolefin da 50 ml
037597111 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche Polyolefin da 100 ml
037597123 2 mg/ml soluzione per infusione 10 sacche Polyolefin da 200 ml

037597135 2 mg/ml soluzione per infusione 50 sacche PVC da 50 ml
037597147 2 mg/ml soluzione per infusione 50 sacche PVC da 100 ml

037597150 2 mg/ml soluzione per infusione 50 sacche Polyolefin da 50 ml
037597162 2 mg/ml soluzione per infusione 50 sacche Polyolefin da 100 ml

037597174 2 mg/ml soluzione per infusione 20 sacche PVC da 200 ml
037597186 2 mg/ml soluzione per infusione 20 sacche Polyolefin da 200 ml

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

06/07

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO