

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprosol 2mg/ml, Soluzione per Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna confezione di Ciprosol 2 mg/ml per infusione contiene quanto riportato di seguito:

Ciprosol 100 mg/50 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per Infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino o sacca Non-PVC da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: 50 ml di soluzione contengono 7,7 mmol (177 mg) di sodio.

Ciprosol 200 mg/100 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per Infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flaconcino o sacca Non-PVC da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: 100 ml di soluzione contengono 15,4 mmol (354 mg) di sodio.

Ciprosol 400 mg/200 ml, Soluzione per Infusione

1 ml di Soluzione per Infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina pari a 2,544 mg di ciprofloxacina lattato.

Ogni flacone o sacca Non-PVC da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina lattato).

Eccipienti: 200 ml di soluzione contengono 30,8 mmol (708 mg) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, da incolore a giallo chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprosol Soluzione per Infusione è indicato per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

Devono essere prese in considerazione le linee-guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- infezioni delle basse vie respiratorie causate da batteri Gram-negativi
- riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva
- infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica o nelle bronchiectasie
- polmonite
- otite media cronica suppurativa
- riacutizzazioni della sinusite cronica specialmente se causata da batteri Gram-negativi
- infezioni delle vie urinarie
- infezioni dell'apparato genitale
 - epididimo-orchite, inclusi casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
 - malattia infiammatoria pelvica, inclusi casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
- infezioni del tratto gastro-intestinale (ad.es. diarrea del viaggiatore)
- infezioni intra-addominali
- infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- otite esterna maligna
- infezioni delle ossa e delle articolazioni
- inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo)

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

Bambini e adolescenti:

- infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- inalazione di antrace (profilassi post-esposizione e trattamento curativo)

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

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento della fibrosi cistica e/o di gravi infezioni in bambini ed adolescenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose viene determinata in base a indicazioni, gravità e localizzazione dell'infezione, sensibilità alla ciprofloxacina degli agenti causali, funzionalità renale del paziente e, in bambini ed adolescenti, al peso corporeo.

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione, dal decorso clinico e dai risultati batteriologici.

Dopo l'inizio del trattamento per via endovenosa, il trattamento può essere continuato per via orale con compresse o sospensione, se previsto dalle indicazioni cliniche ed a discrezione del medico. Il trattamento endovenoso deve essere seguito dalla somministrazione orale il più presto possibile.

In casi gravi o nel caso in cui il paziente sia incapace di assumere compresse (ad esempio pazienti con nutrizione enterica), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina per via endovenosa fino al passaggio alla somministrazione orale se possibile.

Il trattamento di infezioni dovute a determinati batteri (ad. es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Stafilococchi*) può richiedere dosi maggiori di ciprofloxacina e la somministrazione contemporanea di altri agenti antibatterici appropriati.

Il trattamento di alcune infezioni (ad. es. malattia infiammatoria pelvica, infezioni intra-addominali, infezioni in pazienti neutropenici e infezioni delle ossa e delle articolazioni) può richiedere la somministrazione contemporanea di altri agenti antibatterici appropriati a seconda dei patogeni coinvolti.

Adulti

Indicazione		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale al più presto possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	7 - 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratory	Riacutizzazione della sinusite cronica	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	7 - 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	7 - 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al dì	28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	7 - 21 giorni, può essere continuato per più di 21 giorni in alcune specifiche circostanze (ad. es. ascessi)
	Prostatite	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	2 - 4 settimane (forme acute)
Infezioni delle vie genitali	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastro-intestinale ed infezioni intra-addominali	Diarrea causata da batteri patogeni incluso <i>Shigella</i> spp. oltre a <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1 e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	400 mg due volte al dì	1 giorno

	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> di tipo 1	400 mg due volte al dì	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al dì	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al dì	7 giorni
	Infezioni intra-addominali causate da batteri Gram-negativi	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	5 - 14 giorni
	Infezioni della cute e dei tessuti molli	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	7 - 14 giorni
	Infezioni delle ossa e articolazioni	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	massimo 3 mesi
	Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere co-somministrata con appropriati agenti antibatterici in accordo alle linee-guida ufficiali	da 400 mg due volte al dì a 400 mg tre volte al dì	La terapia deve essere continuata per tutto il periodo della neutropenia
	<p>Profilassi post-esposizione all'inalazione di antrace e trattamento curativo per persone che richiedono trattamento parenterale</p> <p>La somministrazione del farmaco deve essere iniziata al più presto possibile dopo l'esposizione sospetta o confermata</p>	400 mg due volte al dì	60 giorni dalla conferma della esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Bambini ed adolescenti

Indicazione	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso il passaggio alla terapia orale al più presto possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg peso corporeo tre volte al dì con un massimo di 400 mg per dose.	10 - 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefriti	da 6 mg/kg peso corporeo tre volte al dì a 10 mg/kg peso corporeo tre volte al dì con un massimo di 400 mg per dose.	10 - 21 giorni
Profilassi post-esposizione all'inalazione di antrace e trattamento curativo per persone che richiedono trattamento parenterale	da 10 mg/kg peso corporeo due volte al dì a 15 mg/kg peso corporeo due volte al dì con un massimo di 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

La somministrazione del farmaco deve essere iniziata al più presto possibile dopo l'esposizione sospetta o confermata		
Altre gravi infezioni	10 mg/kg peso corporeo tre volte al dì con un massimo di 400 mg per dose.	Secondo il tipo di infezione

Pazienti Anziani

I pazienti anziani devono ricevere la dose selezionata in base alla gravità dell'infezione e alla clearance della creatinina del paziente.

Pazienti con compromissione renale ed epatica

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

Clearance della creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina sierica [µmol/L]	Dose endovenosa [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio usuale
30 - 60	124 - 168	200 - 400 mg ogni 12 h
< 30	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h
Pazienti in emodialisi	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h (dopo dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 - 400 mg ogni 24 h

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

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

Modo di somministrazione

Prima della somministrazione, la soluzione di ciprofloxacina deve essere esaminata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se torbida.

Ciprosol deve essere somministrato per infusione endovenosa.

Nei bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Negli adulti, il tempo di infusione è di 60 minuti per 400 mg di Ciprosol e 30 minuti per 100 mg e 200 mg di Ciprosol.

La somministrazione lenta del farmaco in una grossa vena diminuirà il disagio per il paziente ed il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere infusa direttamente o miscelata ad altre infusioni compatibili (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La monoterapia con la ciprofloxacina non è adatta per il trattamento di infezioni gravi ed infezioni che possono essere causate da patogeni Gram-positivi o anaerobi. In queste infezioni la ciprofloxacina deve essere co-somministrata con altri agenti antibatterici appropriati.

Infezioni da streptococchi (incluso *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni da streptococco a causa di una insufficiente efficacia.

Infezioni del tratto genitale

Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente al fluorochinolone. Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme ad un altro antibatterico appropriato (per es una cefalosporina), a meno che non venga esclusa una resistenza di *Neisseria gonorrhoeae* alla ciprofloxacina. Se non si ottiene un miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

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

Infezioni intra-addominali

Ci sono dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intra-addominali post-chirurgiche.

Diarrea del viaggiatore

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

Infezioni delle ossa e delle articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in combinazione con altri agenti antimicrobici in funzione dei risultati della documentazione microbiologica.

Inalazione di antrace

L'utilizzo nell'uomo è basato sui dati di sensibilità *in-vitro* e sui dati sperimentali sugli animali oltre a dati limitati nell'uomo. I medici prescrittori devono far riferimento a documenti sui quali esista un consenso nazionale e/o internazionale riguardante il trattamento dell'antrace.

Popolazione pediatrica

L'utilizzo di ciprofloxacina in bambini e adolescenti deve seguire le linee-guida ufficiali disponibili.

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

È stato dimostrato che la ciprofloxacina causa artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati di sicurezza ottenuti da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media = 6,3 anni; farmaci di confronto: n=349, età media = 6,2 anni; intervallo di età = da 1 a 17 anni) hanno mostrato un'incidenza di artropatia correlata al farmaco (distinte dai segni e sintomi clinici riferibili alle articolazioni) al giorno +42 rispettivamente del 7,2% e del 4,6%. L'incidenza delle artropatie correlate al farmaco ad un anno è stata rispettivamente del 9,0% e del 5,7%. L'aumento nel tempo di artropatie di sospetta correlazione con il farmaco non è risultato statisticamente significativo fra i due gruppi. Il trattamento deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, a causa dei possibili eventi avversi legati alle articolazioni e/o ai tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica

Studi clinici hanno incluso bambini ed adolescenti di età compresa fra 5 e 17 anni. In pazienti di età compresa fra 1 e 5 anni l'esperienza clinica è più limitata.

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefriti

Il trattamento con la ciprofloxacina nelle infezioni delle vie urinarie deve essere considerato quando non possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati di esami microbiologici.

Studi clinici hanno incluso bambini ed adolescenti di età compresa fra 5 e 17 anni.

Altre gravi infezioni specifiche

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

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

Tendinite e rottura dei tendini (soprattutto il tendine di Achille), a volte bilaterale, può verificarsi con ciprofloxacina, già durante le prime 48 ore di trattamento. Si può verificare infiammazione e rottura dei tendini anche diversi mesi dopo aver terminato la terapia con

ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può aumentare nei pazienti anziani o in pazienti in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa di qualsiasi segno di tendinite (ad esempio rigonfiamento 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 attenzione nei pazienti affetti da miastenia grave, poiché i sintomi si possono aggravare (vedere paragrafo 4.8).

Fotosensibilità

La ciprofloxacina può causare fotosensibilità. I pazienti che stanno assumendo ciprofloxacina devono essere avvisati di evitare l'esposizione diretta sia alla luce solare prolungata, sia ai raggi UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sistema nervoso centrale

La ciprofloxacina come altri chinoloni è nota per provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con disturbi del SNC che possono essere predisposti a convulsioni. Se si verificano convulsioni la ciprofloxacina deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.8). Possono verificarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o psicosi possono peggiorare fino a comportamenti autolesivi. In questi casi, la ciprofloxacina deve essere interrotta.

Casi di polineuropatia (basati su sintomi neurologici come dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione) sono stati riportati in pazienti trattati con ciprofloxacina. La ciprofloxacina deve essere interrotta nei pazienti che presentano sintomi di neuropatia, tra cui dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o di debolezza, al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

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

(Vedere paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

Ipoglicemia

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

Apparato gastrointestinale

La comparsa di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche diverse settimane dopo il trattamento) può indicare una colite associata all'uso di antibiotici (pericolo di vita con possibile esito fatale), che richiede un trattamento immediato (vedere paragrafo

4.8). In tali casi, la ciprofloxacina deve essere immediatamente interrotta, e deve essere iniziata una terapia appropriata. I farmaci anti-peristaltici sono controindicati in questa situazione.

Apparato renale ed urinario

E' stata riportata cristalluria correlata all'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che ricevono ciprofloxacina devono essere ben idratati e deve essere evitata un'eccessiva alcalinità delle urine.

Funzione renale compromessa

Dal momento che la ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale, nei pazienti con funzionalità renale compromessa è necessario l'aggiustamento della dose come descritto nel paragrafo 4.2 al fine di evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epatobiliare

Casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosi per la vita sono stati riportati con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). In caso di eventuali segni e sintomi di malattia epatica (come anoressia, ittero, urine scure, prurito o tensione addominale), il trattamento deve essere interrotto.

Carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Reazioni emolitiche sono state riportate con ciprofloxacina in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti a meno che il potenziale benefico sia considerato superiore al possibile rischio. In questo caso, deve essere monitorata la potenziale insorgenza di emolisi.

Resistenza

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

Citocromo P450

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

Metotrexato

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

Interazione con gli esami di laboratorio

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

Reazione nel sito di iniezione

Con la somministrazione endovenosa di ciprofloxacina sono state segnalate reazioni locali nel sito di iniezione endovenoso. Queste reazioni sono più frequenti se il tempo di infusione è di 30 minuti o meno. Queste possono apparire come reazioni cutanee locali che si risolvono rapidamente al termine dell'infusione. Una successiva somministrazione endovenosa non è controindicata a meno che le reazioni si ripetano o peggiorino.

Carico di NaCl

Nei pazienti nei quali l'assunzione di sodio è di interesse medico (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrotica, ecc.), il carico di sodio supplementare deve essere preso in considerazione (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

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 ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

Probenecid

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

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

La tizanidina non deve essere somministrata insieme alla ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico con soggetti sani, c'è stato un aumento della concentrazione sierica della tizanidina (incremento della C_{max} : 7 volte, intervallo: 4-21 volte; aumento AUC: 10 volte, intervallo: 6-24 volte), quando somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. Una maggiore concentrazione sierica di tizanidina è associata ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altri derivati delle xantine

In caso di co-somministrazione di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina (oxpentifillina), sono state riportate concentrazioni sieriche incrementate di questi derivati xantini.

Fenitoina

La co-somministrazione di ciprofloxacina e fenitoina può portare a livelli sierici aumentati o ridotti di fenitoina per cui è consigliato il monitoraggio dei livelli di questo farmaco.

Ciclosporina

Quando si somministrano contemporaneamente ciprofloxacina e ciclosporina si osserva un aumento transitorio della concentrazione di creatinina plasmatica. Pertanto, in questi pazienti le concentrazioni di creatinina plasmatica devono essere controllate regolarmente (2 volte a settimana).

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K può aumentarne gli effetti anticoagulanti. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e dello stato generale del paziente in modo che il contributo di ciprofloxacina all'aumento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. L'INR deve essere monitorata frequentemente durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (ad esempio, warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione).

Duloxetina

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

Ropinirolo

È stato dimostrato in uno studio clinico che l'uso concomitante di ropinirolo con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, causa un aumento della C_{max} e della AUC del ropinirolo del 60% e 84%, rispettivamente. È raccomandato un monitoraggio degli effetti collaterali legati al ropinirolo e a seconda dei casi un aggiustamento della dose durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

Clozapina

A seguito di co-somministrazione di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina per 7 giorni, le concentrazioni sieriche di clozapina e N-desmetilclozapina erano aumentate del 29% e del 31%, rispettivamente. E' raccomandato un monitoraggio clinico ed un aggiustamento appropriato del dosaggio di clozapina durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil

La Cmax e l'AUC di sildenafil sono aumentati di circa due volte nei soggetti sani, dopo una dose orale di 50 mg somministrata in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela nel prescrivere ciprofloxacina in concomitanza al sildenafil tenendo in considerazione i rischi e i benefici.

Agomelatina

In studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, un potente inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce fortemente il metabolismo dell'agomelatina, con conseguente aumento dell'esposizione all'agomelatina di 60 volte.

Sebbene non siano disponibili dati clinici riguardo ad una possibile interazione con la ciprofloxacina, che è un moderato inibitore del CYP450 1A2, effetti simili possono essere attesi in caso di somministrazione concomitante (vedere sezione "Citocrom P450" nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso").

Zolpidem

La co-amministrazione di ciprofloxacina può aumentare i livelli in circolo di zolpidem e pertanto l'uso concomitante non è consigliato.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza indica l'assenza di malformazioni o di tossicità fetale/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti nei confronti della tossicità riproduttiva. In animali giovani o in fase prenatale esposti ai chinoloni sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura. Pertanto, non si può escludere che il farmaco può provocare danni alla cartilagine articolare nell'organismo/feto umano immaturo (vedere paragrafo 5.3).

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

Allattamento

La ciprofloxacina è escreta nel latte materno. A causa del potenziale rischio di artropatia, la ciprofloxacina è controindicata 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 il tempo di reazione. Pertanto, la capacità di guidare o di usare macchinari può essere compromessa.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate (ADR) sono nausea, diarrea, vomito, incremento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni nella sede di iniezione ed infusione.

Le reazioni avverse segnalate con Ciprosol (terapia orale, endovenosa e sequenziale), classificati per categorie di frequenza sono elencati di seguito. L'analisi della frequenza prende in considerazione i dati sia da somministrazione orale che endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazione per sistemi e organi	Comune ≥1/100, < 1/10	Non comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, < 1/1.000	Molto raro < 1/10.000	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Superinfezioni micotiche			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione del midollo osseo (pericolosa per la vita)	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica Edema allergico/ angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione tipo malattia da siero	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
Disturbi psichiatrici		Iperattività psicomotoria/ agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Sogni anomali Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni / pensieri o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni / pensieri o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Mania, ipomania

			Allucinazioni		
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa Capogiri Disturbi del sonno Alterazioni del gusto	Parestesia e disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico) vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Disturbi della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione intracranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi (ad es. diplopia)	Alterazione della percezione cromatica	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Perdita/compromissione dell'udito		
Patologie cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsioni di punta (soprattutto riportata in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), prolungamento del QT nell'ECG, (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie respiratorie,			Dispnea (incluso condizione		

toraciche e mediastiniche			asmatica)		
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite antibiotico-associata (molto raramente con possibile risoluzione fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina	Compromissione epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente può portare ad una insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazione farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico (ad.es. dolore alle estremità, mal di schiena, dolore al torace) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura del tendine (prevalentemente tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4) Riacutizzazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	

Patologie renali urinarie		Compromissione renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulointerstiziale	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministrazioni endovenose)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)	
Esami diagnostici		Aumenti della fosfatasi alcalina nel sangue	Aumento di amilasi	Aumento del rapporto internazionale normalizzato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

Comune	Vomito, Aumento transitorio delle transaminasi, Rash
Non comune	Trombocitopenia, Trombocitemia, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e Disestesia, Convulsioni, Vertigini, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Insufficienza epatica transitoria, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi del nervo olfattivo, Perdita dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura del tendine

Pazienti pediatrici

L'incidenza di artropatia sopramenzionata si riferisce ai dati raccolti in studi con gli adulti. Nei bambini, l'artropatia è riportata come un evento avverso comune (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio

rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

4.9 Sovradosaggio

E' stato visto che un sovradosaggio di 12 g induce lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g è stato riportato causare insufficienza renale acuta.

I sintomi di tossicità consistono in vertigini, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, disturbi addominali, disfunzioni epatiche e renali così come cristalluria, ematuria. E' stata riportata tossicità renale reversibile.

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

Solo una piccola quantità di ciprofloxacina viene eliminata con l'emodialisi e con la dialisi peritoneale (< 10%).

In caso di sovradosaggio, deve essere applicato il trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: Fluorochinoloni (codice ATC: J01MA02).

Meccanismo d'azione:

Come agente antibatterico di tipo fluorochinolonico, l'azione battericida della ciprofloxacina risulta nell'inibizione di entrambe le topoisomerasi di tipo II (DNA girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazioni di farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza:

La resistenza *in vitro* alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo graduale mediante mutazioni nel sito bersaglio sia della DNA girasi che della topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata tra ciprofloxacina e altri fluorochinoloni che risulta è variabile. Singole mutazioni possono non risultare in una resistenza clinica, ma mutazioni multiple generalmente portano a resistenza clinica verso molte o tutte le sostanze attive della classe.

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

antibiotici come barriere di permeazione (comuni nella *Pseudomonas aeruginosa*) e meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

È stata riportata resistenza mediata dai plasmidi codificata da geni “qnr”.

Spettro dell'attività antibatterica:

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

Raccomandazioni EUCAST

Microorganismi	Sensibile	Resistente
<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 breakpoints per la ciprofloxacina si riferiscono a terapie ad alte dosi.

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

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

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Microorganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (I)
<u>Microorganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>

<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' ESSERE UN PROBLEMA
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Microrganismi 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>Microrganismi anaerobi</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMI INTRENSICAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u>
Eccetto quelli elencati sopra
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

⁺Percentuale di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei.

(\$) Sensibilità naturale intermedia in assenza di un meccanismo acquisito di resistenza.

(1) Sono stati condotti studi sulle infezioni in animali da esperimento causate da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi hanno dimostrato che gli antibiotici somministrati precocemente dopo l'esposizione, evitano la comparsa della malattia se il trattamento è tale da ridurre il numero delle spore nell'organismo al disotto della dose infettiva. L'uso raccomandato nell'uomo si basa principalmente su dati di sensibilità *in vitro* ed in animali da esperimento, assieme a limitati dati nell'uomo. Un trattamento di 2 mesi nell'adulto con la ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno, è considerato sufficiente a prevenire l'infezione da antrace nell'uomo. Il medico prescrittore deve fare riferimento a documenti nazionali e/o internazionali di consenso sul trattamento delle infezioni da antrace.

(2) *S. aureus* metacillina-resistente molto comunemente esprime co-resistenza ai fluorochinoloni. La percentuale di resistenza alla meticillina è del 20-50% circa in tutte le specie di stafilococchi e di solito è più elevata in ceppi nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

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

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

Pazienti pediatrici:

I dati farmacocinetici disponibili nei pazienti pediatrici sono limitati.

In uno studio in bambini la C_{max} e la AUC non erano dipendenti dall'età (sopra un anno di età). Non è stato osservato alcun aumento importante nella C_{max} e nella AUC in seguito a dosaggio multiplo (10 mg/kg tre volte/die).

In 10 bambini con sepsi grave, con meno di 1 anno di età, la C_{max} era pari a 6,1 mg/L (fra 4,6 e 8,3 mg/L) dopo infusione endovenosa di 1 ora a un livello di dose di 10 mg/kg, e pari a 7,2 mg/L (fra 4,7 e 11,8 mg/L) per bambini di età compresa fra 1 e 5 anni. I valori di AUC erano pari a 17,4 mg*h/L (fra 11,8 e 32,0 mg*h/L) e 16,5 mg*h/L (fra 11,0 e 23,8 mg*h/L) nei rispettivi gruppi di età.

Questi valori sono compresi nell'intervallo riportato per gli adulti alle dosi terapeutiche. Basandosi sull'analisi farmacocinetica della popolazione di pazienti pediatrici con molteplici infezioni, l'emivita media predetta nei bambini è circa 4-5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia fra 50 e 80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Come altri fluorochinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione di rilevanza clinica. I dati di fotomutagenesi/fotocarcinogenesi mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigeno della ciprofloxacina in esperimenti *in vitro* e sugli animali. Questo effetto è comparabile a quello degli altri inibitori della girasi.

Tollerabilità articolare

Come riportato per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina causa danno alle grosse articolazioni portanti in animali immaturi. L'entità del danno alle cartilagini varia a seconda di età, specie e dose; il danno può essere ridotto evitando di pesare sulle articolazioni. Studi su animali maturi (ratto, cane) non hanno mostrato evidenza di lesioni alle cartilagini. In uno

studio su cani beagle giovani, la ciprofloxacina ha causato gravi alterazioni articolari a dosi terapeutiche dopo 2 settimane di trattamento e che erano ancora evidenti dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico
Sodio cloruro
Acido cloridrico per aggiustare il pH
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Ciprosol 2 mg/ml per infusione non è compatibile con le soluzioni per iniezione (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), che sono chimicamente o fisicamente instabili al suo pH di 3,9-4,5.

Il farmaco non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto quelli menzionati al paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Per i flaconcini/flaconi di vetro: 3 anni.
Per le sacche Non-PVC: 2 anni

Dopo la prima apertura:
Contenitore monouso. Usare immediatamente dopo la prima apertura.

Dopo la diluizione:
Usare entro 42 ore se diluito con i liquidi per la somministrazione.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.
Tenere il flaconcino/flacone nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.
Tenere la sacca nel contenitore per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi incolori di vetro trasparente di tipo II, siliconato internamente, con un tappo di gomma bromobutilica siliconata grigia contenenti 50 ml, 100 ml o 200 ml di Ciprosol 2 mg/ml per infusione.

Confezioni: singolo flaconcino/flacone per scatola di cartone.

Sacche Non-PVC contenenti 50 ml, 100 ml o 200 ml di Ciprosol 2 mg/ml per infusione.
La soluzione per infusione è confezionata in contenitore.

Confezioni: singola sacca Non-PVC per contenitore.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

E' stato dimostrato che Ciprosol 2mg/ml per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer, la soluzione di sodio cloruro 0,9%, le soluzioni di destrosioal 5% e al 10%, la soluzione glucosio/salina (0,9% di sodio cloruro e 5% di glucosio) e di fruttosio al 10%.

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere i flaconi dalla scatola solo immediatamente prima dell'uso.

Solo monouso

Per facilitare l'uso il tappo del flaconcino per infusione deve essere inserito nell'anello centrale. L'inserimento al di fuori dell'anello centrale può danneggiare il tappo del flaconcino.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Clarif Lifesciences UK Ltd
Crewe Hall, Golden Gate Lodge
Crewe, Cheshire
CW16UL
Regno Unito

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

2 mg/ml soluzione per infusione 1 flacone in vetro da 50 ml AIC n. 038227017
2 mg/ml soluzione per infusione 1 flacone in vetro da 100 ml AIC n. 038227029
2 mg/ml soluzione per infusione 1 flacone in vetro da 200 ml AIC n. 038227031
2 mg/ml soluzione per infusione 1 sacca non PVC da 50 ml AIC n. 038227043
2 mg/ml soluzione per infusione 1 sacca non PVC da 100 ml AIC n. 038227056
2 mg/ml soluzione per infusione 1 sacca non PVC da 200 ml AIC n. 038227068

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

20.06.2008/05.06.2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO