

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200 mg/100ml soluzione per infusione
CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400 mg/200ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA-QUANTITATIVA

Ogni sacca da 100 mL di soluzione per infusione contiene 200 mg di ciprofloxacina. Il contenuto di NaCl è di 900 mg (15,4 mmol).

Ogni sacca da 200 mL di soluzione per infusione contiene 400 mg di ciprofloxacina. Il contenuto di NaCl è di 1800 mg (30,8 mmol).

Eccipienti:

per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200 mg/100 mL soluzione per infusione è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
 - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

Nelle infezioni dell'apparato genitale di cui sopra, qualora siano sostenute da *Neisseria gonorrhoeae* o ritenute tali, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina e confermarne la sensibilità tramite prove di laboratorio.

- Infezioni del tratto 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
- Trattamento di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*

- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo. La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia, nonché dal suo decorso clinico e batteriologico.

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile.

Il trattamento di infezioni sostenute da certi batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococchi*) può richiedere dosi di ciprofloxacina più elevate e l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

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

Adulti

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

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

somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Bambini e adolescenti

Indicazioni	Dosi giornaliere In mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di trattamento parenterale La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	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>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

Modo di somministrazione

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

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

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

La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre

soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Infezioni gravi 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* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni intraddominali

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

Disturbi della vista

Se la visione si compromette o manifesta altri effetti nell'occhio, deve essere consultato immediatamente un oculista.

Bambini e adolescenti

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

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

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

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

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

Altre particolari infezioni gravi

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

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

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

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

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

Fotosensibilità

La ciprofloxacina può provocare reazioni di fotosensibilità. I pazienti che assumono ciprofloxacina devono essere avvertiti di evitare l'esposizione diretta alla luce del sole sia estesa o irradiazione U.V. durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina, come altri chinoloni può 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).

Possono manifestarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni di suicidio/pensieri che culminano nel tentativo di suicidio o in 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).

Disturbi cardiaci

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

- Sindrome congenita del QT lungo
- Assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio 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 fluorochinolonici, inclusa ciprofloxacina, in queste popolazioni.
- Vedere paragrafo 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.9.

Sistema Gastrointestinale

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

Rene e vie urinarie

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

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale, è necessario aggiustare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale come descritto nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse al farmaco causato da 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*.

Citocromo P450

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

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

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

Reazioni nella sede d'iniezione

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

Contenuto di NaCl

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio: anti-aritmici classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4)

Probenecid

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

Metoclopramide

La Metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere le concentrazioni plasmatiche massime. Nessun effetto è stato osservato sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeoprazolo

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

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

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

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina A

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

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione simultanea di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina k può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'aumento dell'INR (International Normalised Ratio - Rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina k (ad esempio, warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione)

Glibenclamide

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

Duloxetina

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

Ropinirolo

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

Lidocaina

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

Clozapina

In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, si è osservato un incremento delle concentrazioni sieriche di clozapina e di N-demetilclozapina rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare 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

C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte nei soggetti sani, dopo una dose di 50 mg somministrato in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, tenendo conto dei rischi e dei benefici.

Agomelatina

In studi clinici, è stato dimostrato che fluvoxamina, come forte inibitore dell'isoenzima CYP4501A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina, aumentando di circa 60 volte l'esposizione all'agomelatina. Sebbene non ci siano dati clinici disponibili con una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP4501A2, si possono prevedere effetti simili dopo una somministrazione contemporanea (Citocromo P450 nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso")

Zolpidem

La co-somministrazione con ciprofloxacina può aumentare i livelli ematici di zolpidem, per tanto non è raccomandato l'uso contemporaneo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune ≥1/100, <1/10	Non Comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <1/1.000	Molto Raro <1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Superinfezioni micotiche			
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depression	

				e midollare (pericolosa per la vita)	
Disturbi del Sistema Immunitario			Reazione allergica Edema allergico/angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione		Anoressia	Iperglicemia		
Disturbi Psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio compiuto) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio compiuto) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, ipomania
Patologie		Cefalea	Parestesia	Eemicrania	Neuropatia

del Sistema Nervoso		Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica	periferica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'Occhio			Disturbi visivi (ad es. diploidia)	Alterazioni della percezione cromatica	
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto			<u>Tinnito</u> Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
Disturbi cardiaci			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta* (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie Vascolari			Vasodilatazione Ipotensione e sincope	Vasculite	
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche			Dispnea (compresa l'asma)		

Patologie Gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie Epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS

Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo		Dolore muscoloschelettrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e Urinarie		Compromissione e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
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		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi		Rapporto internazionale normalizzato è aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

* Questi eventi sono stati segnalati nel periodo postmarketing e sono stati osservati prevalentemente in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4).

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

Comune:	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
Non comune:	Trombocitopenia, Trombocitosi, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigine, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro:	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Eemicrania, Disturbi del nervo olfattivo, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura di tendine

Pazienti pediatrici

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio dell'ECG per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

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

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

Oltre alle consuete misure di emergenza, ad es. svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale, compresi acidità e pH urinario, per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Solamente una piccola quantità

di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

Calcio o antiacidi contenente magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

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

La concentrazione minima battericida (MBC) solitamente non supera la concentrazione minima inibente (MIC) di oltre un fattore 2.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

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

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

Spettro di attività antibatterica:

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

Raccomandazioni EUCAST

Microorganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
“Breakpoint” non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

1. *Staphylococcus spp.* - i “breakpoint” per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

*I “breakpoint” non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

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

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i>

<p><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></p>
<p><u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)</p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i>^{+*} <i>Campylobacter</i> spp.^{+*} <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i></p>

<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. [†] Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito ad infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La

farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare fino alla dose di 400 mg per via endovenosa.

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

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

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

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

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

Distribuzione

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

Metabolismo

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore. La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

Eliminazione

La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale. L'emivita di eliminazione dal siero in soggetti con funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

	Escrezione di ciprofloxacina	
	Somministrazione	
	U	Fec
Ciprofloxacina	6	15,
Metaboliti	9	2,6

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 mL/kg/h e la clearance corporea

totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore. La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione transintestinale attiva e a metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Tollerabilità articolare:

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA soluzione per infusione

Acido lattico, sodio cloruro, acido cloridrico, acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer e di Ringer lattato, le soluzioni glucosate al 5% ed al 10% e la soluzione di fruttosio al 5% ed al 10%. Per il possibile rischio di contaminazione e per la sensibilità alla luce, qualora CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200 mg/100 mL soluzione per infusione venga unito ad altre soluzioni per infusione compatibili, la soluzione ottenuta deve essere somministrata subito dopo la preparazione.

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

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

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperature non superiori a 25°C e al riparo dalla luce.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente. Non refrigerare o congelare.

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce bisogna rimuovere le sacche dall'imballaggio finale solamente prima dell'uso.

Alla luce del giorno la piena efficacia della soluzione è garantita per tutto il periodo di somministrazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore

Sacca di polipropilene per infusione

Confezioni

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione - 1, 5, 10 e 20 sacche

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400mg/200 ml soluzione per infusione - 1, 5, 10 e 20 sacche

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Keironpharma S.r.l. Via Aitoro 16/C - 84091 Battipaglia (Salerno)

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

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione - 1
sacca: AIC n° 040034011

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione - 5
sacche: AIC n° 040034023

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione - 10
sacche: AIC n° 040034035

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 200mg/100 ml soluzione per infusione - 20
sacche: AIC n° 040034047

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400mg/200 ml soluzione per infusione - 1
sacca: AIC n° 040034050

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400mg/200 ml soluzione per infusione - 5
sacche: AIC n° 040034062

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400mg/200 ml soluzione per infusione - 10
sacche: AIC n° 040034074

CIPROFLOXACINA KEIRONPHARMA 400mg/200 ml soluzione per infusione - 20
sacche: AIC n° 040034086

9.DATA	DELLA	PRIMA	AUTORIZZAZIONE/RINNOVO
DELL'AUTORIZZAZIONE			
06/02/2012			

10.DATA DI REVISIONE DEL TESTO