

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Villerton Invest 100 mg/50 ml, soluzione per infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sacca da 50 ml di soluzione per infusione contiene:

Principio attivo: ciprofloxacina lattato 127,2 mg, pari a 100 mg di ciprofloxacina

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Villerton Invest 100 mg/50 ml, soluzione per infusione, è indicata nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di bronco pneumopatia 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 confermare la sensibilità tramite prove di laboratorio.
- Infezioni del tratto gastroenterico (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 delle infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

#### ambini e adolescenti

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

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

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

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		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione 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

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
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 genitali	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 somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata		400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

o presunta.		
-------------	--	--

Bambini e adolescenti

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e 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/ 1,73m <sup>2</sup> ]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Endovenosa [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore

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

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

Modo di somministrazione

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

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

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 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, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5)

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

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

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

##### Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina 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 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 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 ossee 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.

#### 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.

#### 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, anche entro 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

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

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

### Fotosensibilità

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

### Sistema Nervoso Centrale

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

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste evenienze 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 usare cautela durante l'utilizzo dei fluorochinoloni, inclusa la Ciprofloxacina in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio:

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

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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

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

#### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

#### Resistenza

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

#### 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), 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 Sodio

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 pari a 178 mg (7,75 mmol) per le sacche da 50 ml.

#### Patologie della vista

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

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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

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

##### Probenecid

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

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

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

### Antagonisti della vitamina K

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

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e  $C_{max}$  di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con la 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 co-somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

## **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 fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi sull'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

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

### Allattamento

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

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione in modo tale da compromettere la capacità di guidare o 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 (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.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibioticotera­pia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e Della nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni Psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incl. Stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsades de pointes (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza		Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente Pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato ( in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

<b>Comune:</b>	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
<b>Non comune:</b>	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
<b>Raro:</b>	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

Oltre alle consuete misure di emergenza (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con la emodialisi o la dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico.

A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### 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

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
"Breakpoint" non correlati alla specie*	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

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):

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>

<p><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><b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b></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><b>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b></p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobi</u>  <i>Eccetto quelli sopracitati</i></p>

<p><u>Altri microrganismi</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.  + Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei  (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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.</li> <li>(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.</li> </ol>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

### 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 (% della dose)	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione trans intestinale 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<sub>max</sub> e l'AUC non sono risultate dipendenti dall'età (oltre l'anno di età). Non si è osservato un incremento apprezzabile nella C<sub>max</sub> e nell'AUC in seguito a somministrazioni multiple (10 mg/kg 3 volte al giorno).

In 10 bambini con grave sepsi, la C<sub>max</sub> 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, genotossicità, 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 foto mutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare:

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

due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido lattico

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non deve essere effettuata alcuna aggiunta alla soluzione per infusione.

Ciprofloxacina Villerton Invest non può essere miscelata con soluzioni che non sono stabili a pH 3,9-4,5. Questo prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

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

Conservare al riparo dalla luce.

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

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

Sacca in polivinil cloruro (PVC) rivestita da involucro esterno costituito da poliestere/alluminio/poliestere/polipropilene.

Ciprofloxacina Villerton Invest 100 mg/50 ml soluzione per infusione:

Confezione: 10 sacche.

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

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere le sacche per infusione dall'involucro esterno solo immediatamente prima dell'uso. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

VILLERTON INVEST S.A.

40 Avenue Monterey - L-2163 – Luxembourg

Tel.:+352-4967671

Fax +352-4967679851

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

CIPROFLOXACINA Villerton Invest 100 mg/50 ml soluzione per infusione–10 sacche: AIC n° 037522012

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2009

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Ciprofloxacina Villerton Invest 200 mg/100 ml, soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni sacca da 100 ml di soluzione per infusione contiene:

Principio attivo: ciprofloxacina lattato 254,4 mg, pari a 200 mg di ciprofloxacina

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di bronco pneumopatia 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 confermare la sensibilità tramite prove di laboratorio.
- Infezioni del tratto gastroenterico (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 delle 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 di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti, qualora lo si ritenga necessario.

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

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

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		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione 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

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle vie urinarie	Pielonefrite	da 400 mg due volte al	da 7 a 21 giorni, può essere

	complicata e non complicata	giorno a 400 mg tre volte al giorno	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 genitali	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 somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano 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

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
--------------------	-------------------------------	--

Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e 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:

<b>Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina Sierica [µmol/L]</b>	<b>Dose Endovenosa [mg]</b>
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore

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

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

#### Modo di somministrazione

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

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

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 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, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)
- Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5)

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

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

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

##### Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina 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 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 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 ossee 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.

### 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.

### 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, anche entro 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di

tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

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

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

#### Fotosensibilità

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

#### Sistema Nervoso Centrale

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

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste evenienze 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 usare cautela durante l'utilizzo dei fluorochinoloni, inclusa la Ciprofloxacina in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio:

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

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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

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

#### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

#### Resistenza

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

#### 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), 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 Sodio

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 pari a 356 mg (15,5 mmol) per le sacche da 100 ml.

#### Patologie della vista

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

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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

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

##### Probenecid

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

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

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

### Antagonisti della vitamina K

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

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con **inibitori** forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e  $C_{max}$  di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, si può 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 co-somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

## **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 sull'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

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

### Allattamento

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

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione in modo tale da compromettere la capacità di guidare o 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 (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.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e Della nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incl. Stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione Endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsades de pointes (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza		Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune da $\geq 1/100$ a <1/10	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a <1/100	Raro da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	Molto Raro <1/10.000	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie Renali e Urinarie		Compromissione 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	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
Esami Diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

Comune:	Vomito, 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, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 Sovradosaggio

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

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

Oltre alle consuete misure di emergenza (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con la emodialisi o la dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico.

A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG.

### 5. 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.

##### 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

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<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> <sup>1</sup>	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)

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u>

<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> +
<i>Burkholderia cepacia</i> +*
<i>Campylobacter</i> spp.+*
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u>
<i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri 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 3. (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.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

### 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 (% della dose)**

	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione trans intestinale 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, genotossicità, 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 foto mutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare:

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido lattico  
Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

## **6.2 Incompatibilità**

Non deve essere effettuata alcuna aggiunta alla soluzione per infusione.

Ciprofloxacina Villerton Invest non può essere miscelata con soluzioni che non sono stabili a pH 3,9-4,5. Questo prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

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

Conservare al riparo dalla luce.

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

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

Sacca in polivinil cloruro (PVC) rivestita da involucro esterno costituito da poliestere/alluminio/poliestere/polipropilene.

Ciprofloxacina Villerton Invest 200 mg/100 ml soluzione per infusione:

Confezione: 10 sacche.

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

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere le sacche per infusione dall'involucro esterno solo immediatamente prima dell'uso. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

VILLERTON INVEST S.A.

40 Avenue Monterey - L-2163 – Luxembourg

Tel.:+352-4967671

Fax +352-4967679851

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

CIPROFLOXACINA Villerton Invest 200 mg/100 ml soluzione per infusione–10 sacche: AIC n° 037522024

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2009

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg/200 ml, soluzione per infusione

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni sacca da 200 ml di soluzione per infusione contiene:  
Principio attivo: ciprofloxacina lattato 508,8 mg, pari a 400 mg di ciprofloxacina

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg/200 ml, soluzione per infusione, è indicata nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di bronco pneumopatia 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 confermare la sensibilità tramite prove di laboratorio.
- Infezioni del tratto gastroenterico (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 delle 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 di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti, qualora lo si ritenga necessario.

Il trattamento deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di

infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

## 4.2 Posologia e modo di somministrazione

### Posologia

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

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

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		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione 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

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
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)

		volte al giorno	
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 somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano 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*

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un	da 10 a 21 giorni

urinarie e pielonefrite	massimo di 400 mg per dose.	
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/ 1,73m <sup>2</sup> ]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Endovenosa [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore

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

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

#### Modo di somministrazione

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

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

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg e di 30 minuti per Ciprofloxacina Villerton Invest 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

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

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

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

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

##### Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina 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 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 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 ossee 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.

##### 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.

#### 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, anche entro 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

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

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

### Fotosensibilità

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

### Sistema Nervoso Centrale

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

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verificano queste evenienze 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 usare cautela durante l'utilizzo dei fluorochinoloni, inclusa la Ciprofloxacina in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT come per esempio:

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

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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

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

#### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

#### Resistenza

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

#### 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), 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 Sodio

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 pari a 713 mg (31,0 mmol) per le sacche da 200 ml.

### Patologie della vista

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

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

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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

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

#### Probenecid

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

### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

#### Tizanidina

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

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

#### Antagonisti della vitamina K

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

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e  $C_{max}$  di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, si può 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 co-somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

## **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 fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi sull'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

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

### Allattamento

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

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione in modo tale da compromettere la capacità di guidare o 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 (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.

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e Della nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni Psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incl. Stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsades de pointes (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza		Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

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

<b>Comune:</b>	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
<b>Non comune:</b>	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
<b>Raro:</b>	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

Oltre alle consuete misure di emergenza (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con la emodialisi o la dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere sintomatico.

A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### 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

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<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> <sup>1</sup>	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)

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>

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

<p><u>Anaerobi</u>  <i>Eccetto quelli sopracitati</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.  + Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei  (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>5. (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.</p> <p>6. (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.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

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

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

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

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

### Distribuzione

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

### 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 (% della dose)	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
	Ciprofloxacina	61,5
Metaboliti (M1-M4)	9,5	2,6

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione trans intestinale 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, genotossicità, 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 foto mutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare:

Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie

e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido lattico

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non deve essere effettuata alcuna aggiunta alla soluzione per infusione.

Ciprofloxacina Villerton Invest non può essere miscelata con soluzioni che non sono stabili a pH 3,9-4,5.

Questo prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

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

Conservare al riparo dalla luce.

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C.

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

Sacca in polivinil cloruro (PVC) rivestita da involucro esterno costituito da poliestere/alluminio/poliestere/polipropilene.

Ciprofloxacina Villerton Invest 400 mg/200 ml soluzione per infusione:

Confezione: 10 sacche.

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

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere le sacche per infusione dall'involucro esterno solo immediatamente prima dell'uso. L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Il prodotto non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

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

VILLERTON INVEST S.A.

40 Avenue Monterey - L-2163 – Luxembourg

Tel.: +352-4967671

Fax +352-4967679851

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

CIPROFLOXACINA Villerton Invest 400 mg/200 ml soluzione per infusione–10 sacche: AIC n° 037522036

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Dicembre 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco