

Emerging risk factors for cardiovascular disease

Summary

Cardiovascular risk factors can be defined as some peculiar characteristics associated with high probability of to fall ill CardioVascular Disease (CVD). To traditional risk factors, as advanced age, systemic hypertension, diabetes mellitus or dyslipidaemia, it must add other emerging causes nowadays, such as hyperfibrinogenemia, microalbuminuria or the raised plasma levels of lipoprotein (a) or hyperfibrinogenemia. New risk factors for CVD are also the adipocytokines secreted by white adipocytes of visceral obesity, a constituent of metabolic syndrome. An additional emerging risk factor most frequently found, responsible for early atherosclerosis, is hyperhomocysteinemia. It, in association with some traditional factors (as diabetes mellitus or cigarette smoking or hypertension), represents a dreadful mixture able to induce an important atherosclerotic state, often evolving towards acute vascular events (IMA, stroke, or peripheral thrombosis). Another emerging risk factor able to worsen endothelial dysfunction is microalbuminuria (MA). This condition is a powerful marker of vascular dysfunction, and when appears in patients with some traditional risk factors for CVD, as diabetes mellitus or systemic hypertension, rapidly make worses the vascular damages. On the other hand, an hypercoagulable state (hyperfibrinogenemia) may further deteriorate atherosclerosis and favour vascular acute events in persons affected by one or more old risk factors for CVD. Thus, routinary evaluation of both traditional and new risk factors performed at same time could be effected, to better define the probability of future CVD. In addition, their possible association should be better defined, so that early adopt the requested remedies.

Cacciapuoti F. *Emerging risk factors for cardiovascular disease. Trends Med* 2012; 12(3):103-108.

©2012 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Keywords

traditional and emerging risk factors
cardiovascular disease
atherosclerosis
vascular acute events

A disease-risk factor can be defined as a feature present in the course of life of an individual or a people, associated with increased likelihood to generate some diseases in the near future. It is known that cardiovascular disease (CVD), is a frequent cause of mortality in the world. Almost 50% of CVD

deaths directly depends from coronary heart disease (CHD), about 20% is connected to stroke, and the remaining 30% is dependent on peripheral vascular impairments. It must added that the CVD-elimination could further increase life expectancy by almost 7 years¹. Therefore, the early individuation of CVD

Table 1. Main traditional risk factors for CVD.

- Age
- Sex
- Smoking
- Hypertension
- Hypercholesterolemia
- Diabetes mellitus
- Sedentary lifestyle
- Others (*emotional stress; family history; genetic, racial, and environmental components, etc.*)



Federico Cacciapuoti MD

Dept. of Internal Medicine
Faculty of Medicine
II° University of Naples
Piazza L. Miraglia, 2
80138-Naples-Italy-

Table 2. Major emerging risk factors for CVD

- Metabolic syndrome
- Fetuin-A
- Homocysteine
- Fibrinogen
- Lipoprotein (A)
- Microalbuminuria
- Prothrombin

risk factors appears extremely important to prevent or delay these.

The main traditional risk factors for CVD are listed in Table 1. But, a growing body of evidences shown that often CVD happens in individuals in the absence of any traditional factors, and for some emerging risk factors reported in table 2.

Metabolic syndrome

Referring to the visceral obesi-

ty, a variety of bioactive peptides, also called adipokines or adipocytokines, was identified and connected to the vascular and metabolic impairments². These hormonal compounds are secreted by white adipose tissue (WAT) located around the visceral organs, and mainly increased with the rise of waist circumference (metabolic syndrome). The mechanisms linking visceral fat to vascular disorders are not entirely elucidated yet, but fundamentally depend on its liver proximity³.

The old and new adipocytokines secreted by WAT, and their cardiovascular and metabolic effects were reported in Tables 3 and 4.

Another potent risk factor for cardiovascular disease in a restricted patients' category, such as end-stage renal disease patients, is **Fetuin-A** able to inhibit calcium-phosphate precipitation. Numerous evidences in-

dicade that the increase of cardiovascular risk in dialyzed patients depends on multiple factors, including hemodynamic overload and several both metabolic and endocrine alterations. But, the main cardiovascular risk factor for these seems to be acute or chronic inflammation state connected to low serum levels of fetuin-A. In turn, that favours the increased serum levels of some cytokines (IL-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , and PCR), also able to induce impairments of cardiovascular tissue. Formerly, low Fetuin-A serum concentration favors cardiovascular derangements by hyperphosphatemia and increased Ca x P product. That is responsible for valvular/vascular calcifications (mitral and/or aortic valves). On the other hand, coronary and carotid calcifications often were found in dialyzed patients. These findings are connected with

Table 3. Old adipocytokines and their vascular and metabolic effects.

Leptin	Inflammation, atherosclerosis, coagulation
Adiponectin	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
PAI-I	Prothrombotic effect
TNF- α	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
PPAR- γ	Inflammation, vascular impairments
CPR	Inflammation, atherosclerosis, insulin resistance
Monobutirrin	Vascular dilation
Resistin	Inflammation, insulin resistance

Table 4. Novel adipocytokines and their main cardiovascular and metabolic effects.

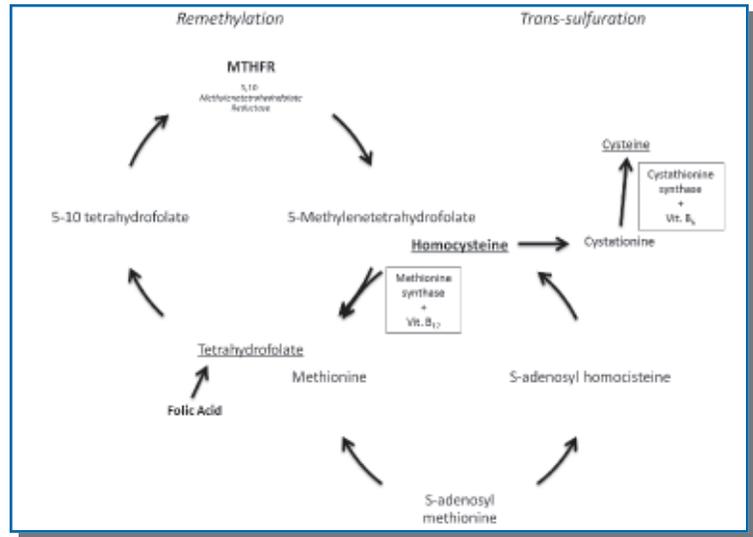
Visfatin	Inflammation, insulin resistance, atherosclerosis, CAD
Apelin	Hypertension, heart failure
Retinol-binding Prot.	Insulin resistance, plaques formation
Lipocalin-2	Insulin resistance, CAD, carotid stenosis
Vaspin	Insulin resistance, obesity, vascular complications
Omentin	Insulin resistance, obesity, CAD

increased calcium deposition in the lamina media of the arterial wall (Monkeberg's calcinosis or arteriosclerosis). Increased serum levels of some cytokines (due to low Fetuin-A concentration) instead favours acute inflammation and/or endothelial dysfunction of the arterial lamina intima (atherosclerosis)⁴. That explains the frequency of arterial hardening, early atherosclerosis, and increased vascular acute events often happening in end stage renal disease-patients, and recently recognized as powerful CVD risk factor for these patients.

Homocysteine. It is known that almost the half of all vascular acute events happens in individuals without one among the traditional risk factors for CVD. In these cases, homocysteine often may be present such as a possible cause.

The sulfur-containing nonproteinogenic amino acid (homocysteine) is an intermediate metabolite synthesized from methionine, that evolves towards cysteine. In its metabolic cycle, serum levels of homocysteine undergo re-methylation to methionine in a reaction catalyzed by MethyleneTetraHydroFolate Reductase (MTHFR) and requiring folic acid. MTHFR, by the enzyme methionine synthase (having vitamin B₁₂ such as co-enzyme), favours the transfer of one methyl group from homocysteine to methionine. But, homocysteine is also trans-sulfurated to cystathionine and subsequently to cysteine. Trans-sulfuration happens by enzyme cystathionine b-synthase (CbS). In figure 1 is reported the homocysteine cycle. Usually, increasing levels of this amino acid can be obtained for a reduced MTHFR activity. On the contrary, hyperhomocysteinemia

Figure 1. Metabolic cycle of homocysteine.



consequent to reduced trans-sulfuration is rather rare.

When the serum levels of homocysteine increase, early atherosclerotic state happens, often evolving towards vascular acute events. With reference to the vascular damage, hyperhomocysteinemia reduces nitric oxide bio-availability by stimulating the formation of reactive oxygen species (ROS) and causes a reduction of vessel radius by thickening of arterial wall. In addition, it increases matrix metalloproteinase activity, inducing an alteration of the elastin/collagen ratio with reduced compliance of the arterial wall. Homocysteine also increases the platelets' adhesion and aggregation, favoring the arterial thrombi formation. Finally, it increases LDL oxidation and induces smooth muscle proliferation⁵.

An increased serum homocysteine levels was found in some individuals and are responsible of early vascular acute events (IMA, stroke) in persons <50 years of age, in the absence of other cardiovascular risk factors.

Fibrinogen. During the last decade, several studies have demonstrated that plasma fibrinogen is another strong risk factor for CVD. This, also called *factor I*, is a soluble plasma glycoprotein synthesized by the liver that is converted by thrombin into fibrin during blood coagulation⁶. Fibrinogen interacts with plasminogen and, in combination with thrombin, leads to the forming clots⁷.

Normal serum levels of fibrinogen are about 1.5-2.77 gr/L. Higher levels are associated with CVD. According to epidemiological studies, the risk of developing a cardiovascular event, such as ischemic heart disease or stroke is 1.8 to 4.1 times higher in subjects with high levels of fibrinogen. In particular, the risk of stroke strongly depends on the levels of both fibrinogen and blood pressure. If the levels of these two risk factors were low, the probability of stroke was close to 0%. If one factor was high and the other is low, the risk of stroke ranged from 1% to 4%. If both factors were high, the risk was 12%.

It is known that plasma fibrinogen levels are significantly higher in cigarette smokers than in nonsmoker. When smoking is discontinued, fibrinogen levels decrease and, after some years, they are similar to those of patients who have never smoked. In addition, high levels of fibrinogen positively are associated with age, obesity, diabetes mellitus and LDL-C. The importance of this protein as independent risk factor for CVD seems to be mediated through its role in hemostasis and in coagulative process. Fibrinogen contributes to the atherosclerotic plaques. It also induces a dose-dependent migration of smooth muscle cells from the media and their proliferation.

Its role as powerful emerging cardiovascular risk factor was recognized for the growing importance assigned to pro-coagulation in most CVD.

Lipoprotein(a). It is a low-density lipoprotein-like particle very similar to LDL-C, also called “bad” cholesterol [Lp(a)]. Lipoprotein(a) is synthesized by the liver and consists of an apolipoprotein B molecule (cofactor) covalently linked to a very large glycoprotein, known as apo-lipoprotein(a).

Several epidemiological studies have assessed the association between circulating Lp(a) levels and cardiovascular disease⁸. Even if, the role of Lp(a) is unknown too, recent data showed Lp(a) store and fibrin within the atherosclerotic plaques in patients with stable and unstable angina. In addition, while apolipoprotein(a) could favour chemotactant activity of monocytes in the endothelium, Lp(a) could induce PAI release. This particle, (rather than the total serum cholesterol levels) seems to be a true responsible for athero-

sclerotic lesions. Consequently, its serum levels must be routinely defined when CVD are present or very probable. But, more than native unmodified LDL, oxidized low-density lipoprotein (induced by ROS) is a more potent pro-atherosclerotic stimulus. In fact, endothelium exposed to these oxidized lipoproteins develops signs of injury^{9,10}. That happens because the oxidized-LDL activates inflammatory cells and increases metalloproteinases, responsible for plaques’ rupture^{11,12}.

Recent studies have defined that this particle, rather than total cholesterol, is a true responsible for significant atherosclerotic lesions, and low-density lipoproteins represent an effective risk factor that must always be defined in patients at the CVD risk.

Microalbuminuria. It is defined as the presence of albumin in the urine above the normal range of less than 30 mg per day, but below the detectable range with the conventional dipstick methodology. Factors known to influence the development of microalbuminuria are:

- 1.) Increased body mass index.
- 2.) Increased blood pressure.
- 3.) Altered lipid levels.
- 4.) Insulin resistance.
- 5.) Smoking.
- 6.) Salts sensitivity.
- 7.) Elderly.
- 8.) Endothelial dysfunction.

The exact pathophysiology regarding how microalbuminuria contributes to or accelerates the atherosclerotic process is uncertain. However, mechanisms of vascular microalbuminuria-induced injury are different in patients with or without diabetes^{13,14}. An elevated transcapillary escape rate of albumin happens in patients with diabetes mellitus. On the contrary, in in-

dividuals with microalbuminuria who do not have diabetes, both endothelial dysfunction and alterations in the extracellular matrix contribute to the increase in vascular permeability^{15,16}. Thus, an endothelial permeability seems to be a common cause of microalbuminuria. Increased permeability of the endothelium allows atherosclerotic lipoprotein particles (oxidized LDL) to penetrate into the large vessel wall and promote the development of atherosclerotic plaques¹⁷.

These mechanisms inducing vascular permeability, and atherosclerotic lesions represent a new method for induce vascular impairments and microalbuminuria may be considered as an emerging marker for CVD. That is recently confirmed by the HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study, that found a clear relationship between microalbuminuria and cardiovascular events¹⁸.

Prothrombin. It is a glycoprotein formed and stored in the liver and present in the blood plasma. It is converted to thrombin in the presence of thromboplastin and calcium ions during blood clotting. Prothrombin, also called *factor II*, is one of vitamin K-dependent coagulation factors and cleaves fibrinogen to active form (fibrin). The genetic substitution of a guanine for an adenine at nucleotide 20210 is associated with an increased prothrombin concentration. Its raised concentration increases the risk of venous thromboembolism, cerebral venous thrombosis and coronary artery disease¹⁹. Recently, cardiovascular risk disease was confirmed in a retrospective family cohort study in double heterozygosis or homozygosis carriers of factor V Leiden

and prothrombin, as consequence of endothelial damage associated to atherosclerosis²⁰.

Conclusive remarks and future directions

CVD has a multifactorial genesis, even if this may be related to atherosclerosis, dependent on interlacement of environmental, metabolic and genetic factors. Some emerging atherosclerotic causes, such as hyperhomocysteinemia, microalbuminuria, fibrinogen or lipoprotein(a) added itself to the traditional factors in to induce CVD. They represent a powerful risk factors, also in the absence of these traditional. In addition, emerging risk factors often are

simultaneously present with the old. In this evenience, the cardiovascular risk is higher than in patients one or more old risks only. The coexistence of traditional and emerging risk factors further make worses CVD risk. To confirm the importance of the association between old and emerging risk factors, several studies described the increased cardiovascular risk when high homocysteine plasma levels was associated with insulin resistance syndrome (with or without overt diabetes mellitus)²¹⁻²⁴. Their contemporary presence mutually affects itself and represents a dreadful mixture for early and severe atherosclerosis^{25,26}. On the other hand, the co-existence of increased fibrinogen

or lipoprotein(a) serum levels in patients with high blood pressure values significantly also increases the incidence of acute vascular events, as myocardial infarction and/or stroke^{27,28}. Finally, the presence of microalbuminuria in diabetics and/or in hypertensives predicts cardiovascular impairments more strictly than in diabetics or hypertensives without microalbuminuria. All these evidences indicate that the routinary evaluation of old CVD risk factors should be performed at the same time of emerging causes in high cardiovascular risk-patients, and the mechanisms of their additive unfavourable effects on cardiovascular apparatus should further investigated. **TIM**

References

1. **American Heart Association.** 2001 Heart and Stroke Statistical Update. Dallas: American Heart Association 2001.
2. **Cacciapuoti F.** Metabolic effects of metabolic syndrome and calorie restriction on thrombotic disease: head and tail of same coin. Resveratrol's role. *Metab Syndr Rel Disorders* 2009; 7:397-400.
3. **Cacciapuoti F.** Visceral adiposity as a cause of some cardiovascular disorders. Old and new adipocytokines. *Obesity and Metab* 2010; 6:39-45.
4. **Cacciapuoti F.** Fetuin-A: a novel cardiovascular risk factor. *Kidney* 2010; 19:294-299.
5. **Cacciapuoti F.** Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutic uncertainties. *J Thromb Thrombolysis* 2011; 32:82-88.
6. **Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, et al.** Fibrinogen and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *JAMA* 1987; 258:1183-1186.
7. **Cacciapuoti F.** Some considerations about the hypercoagulable states and their treatments. *Blood Coagul & Fibrinol* 2011; 22:155-159.
8. **Berglund L, Ramakrishnan R.** Lipoprotein (a): an elusive cardiovascular risk factor. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24:2219-2226.
9. **Li D, Yang B, Metha JL.** Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bel-2 and Fas. *Am J Physiol* 1998; 275:H568-H576.
10. **Metha JL, Li DY, Chen HJ, et al.** Inhibition of LOX-1 by statins may relate the upregulation of eNOS. *Biochem. Biophys. Res Comm* 2001; 289:857-861.
11. **Inoue M, Itoh H, Tanaka T, et al.** Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol* 2001; 21:360-366.
12. **Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al.** Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103:1930-1532.
13. **Schmitz A.** Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement: longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Hypert* 1997; 10:189S-197S.
14. **Gosling P.** Microalbuminuria: a marker of systemic disease. *Br J Hosp Med* 1995; 54:285-290.
15. **Panayiotou BN.** Microalbuminuria: pathogenesis, prognosis and managment. *J Intern Med Res* 1994; 22:181-201.
16. **Pontremoli R.** Microalbuminuria in essential hypertension-its relation to cardiovascular risk factors. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:2113-2115.
17. **Stehouwer CD, Lambert J, Donker AJ, et al.** Endothelial dysfunction and pathogenesis of diabetic angiopathy. *Cardiovasc Res* 1997; 34:55-68.
18. **Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al.** Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.

19. **Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al.** A common prothrombin variant (20210 G to A) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood* 1997; 90:1747-1750.
20. **Roach REJ, Roishani S, Meijer K, et al.** Risk of cardiovascular disease in double heterozygous carriers and homozygous carriers of F5 R506Q (factor V Leiden) and F2 (prothrombin) G20210A: a retrospective family cohort study. *Brit J Haemat* 2011; 153:129-143.
21. **Gursu MF, Baydas G, Cikim G, et al.** Insulin increases homocysteine levels in a dose-dependent manner in diabetic rats. *Arch Med Res* 2002; 33:305-307.
22. **Schalinske KL.** Interrelationship between diabetes and homocysteine metabolism: hormonal regulation of cystathionine beta-synthase. *Nutr Rev* 2003; 61:136-138.
23. **Meigs JB, Jacques PF, Selhub J, et al.** Fasting plasma homocysteine levels in the insulin resistance syndrome. The Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2001; 24:1403-1410.
24. **Tessari P, Coramina A, Kwanuka E, et al.** Effects of insulin on methionine and homocysteine kinetics in type 2 diabetes with nephropathy. *Diabetes* 2005; 54:2968-2976.
25. **Golbarhar J, Aminzadeh MA, Kassab SE, et al.** Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in mal Sprague-Dawley rats. *Diabetes Res. Clin. Practice* 2007; 76:1-5.
26. **Audelin MC, Genest J Jr.** Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159, 497-511.
27. **Bennet A, Di Angelantonio E, Erqou S, et al.** Lipoprotein (a) levels and risk of future coronary disease. Large-scale prospective data. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168, 598-608
28. **Seban C, Marescu R, Noveanu L, et al.** Relation between lipoprotein (a), fibrinogen and carotid intima-media thickness in essential hypertensive patients. *Rom J Bioph* 2010; 20:115-125.

Nelle infezioni urinarie

Ciproxin®

ciprofloxacina compresse a **R**ilascio **M**odificato



Rapido
in **M**onosomministrazione ^(1,2)



Bayer HealthCare

Ciproxin®

ciprofloxacina compresse a **Rilascio** **M**odificato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE - Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** - Ogni compressa contiene 669,4 mg di ciprofloxacina cloridrato e 506 mg di ciprofloxacina, complessivamente pari a 1000 mg di ciprofloxacina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** - Compresse a rilascio modificato. Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "C 1000 QD" su un lato e "BAYER" sull'altro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche** - Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina. Si raccomanda di fare riferimento alle linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici. • Infezioni complicate e non complicate del rene e/o delle vie urinarie. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** - **Adulti** La dose abituale è una compressa (1000 mg) una volta al giorno per 7-14 giorni. **Bambini e adolescenti** Per mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato. **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: Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio nei pazienti con ridotta funzionalità epatica. **Modo di somministrazione** Le compresse devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le compresse di Ciproxin 1000 mg a rilascio modificato non devono essere masticate, né divise o frantumate prima dell'assunzione, altrimenti perdono le caratteristiche di rilascio modificato. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5). Se il paziente non è in grado di assumere le compresse a causa della gravità della malattia o per altre ragioni (ad es. pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina endovenosa, fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m ²]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Orale [mg]
> 30	< 169	Vedere dosaggio abituale
≤ 30	≥ 169	Una compressa di Ciproxin 500 mg a rilascio modificato al giorno. Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3)

Compresi i pazienti emodializzati e in dialisi peritoneale

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). • Ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 mL/min/1,73 m², oppure creatinina sierica ≥ 169 µmol/L). **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** - **Bambini e adolescenti** L'uso di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato (vedere paragrafo 4.2). **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 giustificino l'impiego della ciprofloxacina. Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, anche entro nelle prime 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** È 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 e 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 quando si usano fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come ad 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, ipomagnesemia) - anziani - patologie cardiache (es: insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia) Vedere ai paragrafi 4.2 Anziani, 4.5, 4.8 e 4.9). **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** È stata segnalata la comparsa di cristalluria in associazione con l'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere ben idratati 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 compaiono 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, olazapina, 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. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed 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). **Formazione di complessi chelanti** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1-2 ore prima o almeno a 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti. **Alimenti e latticini** Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, deve essere evitata la somministrazione concomitante a digiuno di ciprofloxacina con latte, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina potrebbe ridursi. **Probenecid** Il probenecid interferisce con la secrezione renale della ciprofloxacina; la loro contemporanea somministrazione determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina. **Metoclopramide** La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina. **Omeprazolo** La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina. **Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali: Tizanidina** La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C_{max} di un fattore 7, intervallo 4-21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6-24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. 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 pentotillina, 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 creatinina è stato 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 questi 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) e nel periodo immediatamente successivo. **Glibenclamide** In casi particolari, la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti glibenclamide può intensificare l'azione della glibenclamide (ipoglicemia). **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 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 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 in 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 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 Gravidanza e allattamento - Gravidanza** I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne

in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3). A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza. **Allattamento** La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** - Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchine. **4.8 Effetti indesiderati** - Le reazioni avverse più comunemente riportate sono la nausea e la diarrea. Le reazioni avverse segnalate con Ciproxin (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate a fianco, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina. **4.9 Sovradosaggio** - Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta. I sintomi del sovradosaggio consistono in senso di instabilità, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È 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. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale. 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1 Proprietà farmacodinamiche** - Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02 **Meccanismo d'azione:** L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolone, 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 farmacinetica / 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 sotto la 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, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. 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

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune da ≥1/100 a <1/10	Non Comune da ≥1/1.000 a <1/100	Raro da ≥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)
Infezioni ed Infestazioni		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
Disturbi del Sistema Immunitario			Reazione allergica Edema allergico/angio-edema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione		Anoressia	Iperglicemia		
Disturbi Psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativo di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie del Sistema Nervoso		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania - Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Iperensione endocranica	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'Occhio			Disturbi visivi (ad esempio diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
Patologie dell'Orecchio e del Labirinto			Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito		
Patologie Cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportata principalmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT, ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
Patologie Vascolari			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche			Dispnea (compresa l'asma)		
Patologie Gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito - Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia - Flatulenza		Pancreatite	
Patologie Epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Icttero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvibile ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrosi epidemica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP)
Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo		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) (ved. paragrafo 4.4) Escacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
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		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)

Raccomandazioni EUCAST

Microorganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae e 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.

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 (come nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr. **Spettro di attività antibatterica:** I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti. La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere

re i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni. Classificazione delle specie rilevanti sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI	SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA	MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI	* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza ≥ 50% in uno o più paesi europei (§): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità <i>in vitro</i> e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> metilicilino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla metilicilina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.
Aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> (1) Aerobi Gram-negativi <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis*</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>	Aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> (§) <i>Staphylococcus spp.</i> * (2) Aerobi Gram-negativi <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>	Aerobi Gram-positivi <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Aerobi Gram-negativi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaerobi Eccetto quelli sopracitati Altri microrganismi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
Altri microrganismi <i>Chlamydia trachomatis</i> (§) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (§) <i>Mycoplasma hominis</i> (§) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (§)	Anaerobi <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>		

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Assorbimento Le compresse di Ciproxin a rilascio modificato sono formulate in modo da rilasciare il principio attivo più lentamente delle compresse a rilascio immediato. Circa il 35% della dose è contenuto in una componente a rilascio immediato, mentre il restante 65% è contenuto in una matrice a rilascio prolungato. Tutta la dose viene rilasciata prima che la compressa abbia raggiunto il tratto distale dell'intestino tenue. In seguito alla somministrazione orale di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) dopo dose singola è pari a 15,3 mg•h/L (media geometrica). Concentrazioni plasmatiche massime di 2,70 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dopo la somministrazione. Allo stato stazionario la biodisponibilità relativa ammonta a circa il 98% (intervallo di confidenza al 90%: 91 - 105%), a conferma dell'equivalenza della formulazione, per quanto attiene all'esposizione sistemica, rispetto ad una dose equipotente del trattamento standard al regime di 500 mg b.i.d.. L'esposizione al farmaco in termini di AUC allo stato stazionario è approssimativamente pari a 16,0 mg•h/L (media geometrica). La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%. **Distribuzione** Durante il trattamento con Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato al regime di una compressa al giorno, concentrazioni di picco di circa 3,0 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dall'assunzione. L'emivita terminale è approssimativamente pari a 5 ore. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di valle di ciprofloxacina, al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (C24.ss), sono pari a 0,087 mg/L (media geometrica). Allo stato stazionario non si osserva accumulo del farmaco. La tabella che segue mostra le concentrazioni urinarie di ciprofloxacina (mg/L) dopo dose singola e allo stato stazionario, in seguito a monosomministrazione giornaliera di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato [media (intervallo)] **Metabolismo** Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilciprofloxacina (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. La clearance renale è compresa fra 180 e 300 mL/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore. La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a secrezione transintestinale attiva e a metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** - I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di

Tempo dalla somministrazione (punto intermedio dell'intervallo di raccolta delle urine (intervallo di raccolta))	Concentrazioni in mg/L: media (intervallo)			
	2 h (0 - 4 h)	6 h (4 - 8 h)	10 h (8 - 12 h)	18 h (12 - 24 h)
Singola dose	397 (70 - 1614)	294 (30 - 1586)	121 (11 - 581)	58 (8,6 - 198)
Stato stazionario	589 (108 - 3030)	359 (26 - 1991)	160 (36 - 843)	65 (5,3 - 204)

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione Orale	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M ₁ - M ₄)	11,3	7,5

tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi. Tollerabilità articolare: Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1 Elenco degli eccipienti** - Ipromellosa, acido succinico, crosprovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, macrogoli, titanio diossido (E 171). **6.2 Incompatibilità** - Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** - 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** - Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** - Blister di PP/Alluminio. Confezione da 7 compresse a rilascio modificato. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** - Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 - 20156 Milano - Tel: 02 3978 1 - Fax: 02 3978 3055 - bhcr.ra@bayerhealthcare.com **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** - AIC 026664146 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** - 29 luglio 2005/1 giugno 2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** - Determinazione AIFA del 01/2012. **Dispensato dal SSN Classe A** - 7 compresse 1000 mg a rilascio modificato - Prezzo al pubblico Euro 23,67