

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Pfizer 250 mg compresse rivestite con film  
Ciprofloxacina Pfizer 500 mg compresse rivestite con film  
Ciprofloxacina Pfizer 750 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciprofloxacina Pfizer 250 mg:  
Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina cloridrato).  
Ciprofloxacina Pfizer 500 mg:  
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina cloridrato).  
Ciprofloxacina Pfizer 750 mg:  
Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di ciprofloxacina (come ciprofloxacina cloridrato).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

*Ciprofloxacina Pfizer 250 mg:*

Comprese rivestite con film, bianche o quasi bianche, rotonde, con una linea di incisione su un lato e sull'altro lato impressi "F" e "23" separati da una linea di incisione.

La linea di incisione serve per agevolare la rottura al fine di ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

*Ciprofloxacina Pfizer 500 mg:*

Comprese rivestite con film, bianche o quasi bianche, a forma di capsula, con una linea di incisione su un lato ed impresso "F 22" sull'altro.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

*Ciprofloxacina Pfizer 750 mg:*

Comprese rivestite con film, bianche o quasi bianche, a forma di capsula, con impresso "C" su un lato e "93" sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Le compresse rivestite con film di Ciprofloxacina Pfizer sono indicate per il trattamento delle seguenti infezioni (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, occorre prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

Occorre prendere in considerazione la guida ufficiale sull'utilizzo appropriato degli agenti antibatterici.

#### Adulti

- Infezioni delle vie respiratorie basse dovute a batteri Gram-negativi
  - Esacerbazioni della malattia polmonare ostruttiva cronica
  - Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica o nella bronchiectasia
  - Polmonite
- Otite media cronica suppurativa

- Esacerbazione acuta delle sinusiti croniche, soprattutto se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni del tratto urinario
- Cerviciti e uretriti gonococciche
- Epididimo-orchiti, inclusi i casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*.
- Malattia infiammatoria pelvica, inclusi i casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae*.

Nelle suddette infezioni del tratto genitale, se si sospetta o è noto che la causa è *Neisseria gonorrhoeae*, è particolarmente importante raccogliere informazioni locali sulla prevalenza della resistenza alla ciprofloxacina e confermare la sensibilità con esami di laboratorio.

- Infezioni del tratto gastro-intestinale (es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici
- Profilassi delle infezioni nei pazienti neutropenici
- Profilassi delle infezioni invasive dovute a *Neisseria meningitidis*
- Inalazione di antrace (profilassi e cura post-esposizione)

#### Popolazione pediatrica

- Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica causata da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti
- Inalazione di antrace (profilassi e cura post-esposizione)

Nei bambini e negli adolescenti, la ciprofloxacina può essere utilizzata anche per il trattamento di infezioni gravi se ritenuto necessario.

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

## **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

### **Posologia**

La dose dipende dall'indicazione, dalla gravità e dal sito dell'infezione, dalla sensibilità del/degli organismo/i responsabile/i alla ciprofloxacina, dalla funzionalità renale del paziente e, in bambini e adolescenti, dal peso corporeo.

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

Il trattamento di infezioni dovute ad alcuni batteri (es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococci*) può richiedere dosi più elevate di ciprofloxacina e la co-somministrazione con altri opportuni agenti antibatterici.

Il trattamento di alcune infezioni (es. malattia infiammatoria pelvica, infezioni intra-addominali, infezioni in pazienti neutropenici e infezioni nelle ossa e nelle articolazioni), può richiedere la co-somministrazione con altri opportuni agenti antibatterici sulla base dei patogeni interessati.

### Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (incluso, se possibile, il trattamento parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Esacerbazione acuta della sinusite cronica	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite suppurativa cronica media	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni del tratto urinario	Cistite non complicata	Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
		Nelle donne in pre-menopausa, può essere somministrata una singola dose da 500 mg	
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere prolungata oltre 21 giorni in alcune specifiche circostanze (es. ascessi)
	Prostatite	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 2 a 4 settimane (acuta) a da 4 a 6 settimane (cronica)
Infezioni del tratto genitale	Uretriti e cerviciti gonococciche	500 mg in dose unica	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e disturbi infiammatori pelvici	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastro-intestinale e infezioni intra-addominali	Diarrea causata da patogeni batterici, inclusa la <i>Shigella</i> spp. diversi da <i>Shigella dysenteriae</i> Tipo 1 e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	500 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> Tipo 1	500 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg due volte al giorno	3 giorni

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (incluso, se possibile, il trattamento parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intra-addominali dovute a batteri Gram-negativi	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle ossa e delle articolazioni		Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	3 mesi al massimo
Trattamento delle infezioni o profilassi delle infezioni in pazienti neutropenici. La ciprofloxacina deve essere opportunamente co-somministrata con uno o più agenti antibatterici in accordo con la guida ufficiale		Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	La terapia deve essere continuata per tutto il periodo di neutropenia
Profilassi di infezioni invasive dovute a <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg in dose unica	1 giorno (dose singola)
Profilassi e cura post-esposizione dell'inhalazione di antrace per persone in grado di ricevere il trattamento per via orale, se clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare non appena si sospetta o viene confermata l'esposizione.		500 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 (incluso, se possibile, il trattamento parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso, due volte al giorno fino ad un massimo di 750 mg per dose.	Da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate del tratto urinario e pielonefrite	Da 10 mg/kg di peso, due volte al giorno, a 20 mg/kg di peso, due volte al giorno, con un massimo di 750 mg per dose.	Da 10 a 21 giorni
Profilassi e cura post-esposizione dell'inhalazione di antrace per persone in grado di ricevere il trattamento per via orale, se clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare non appena si sospetta o viene	Da 10 mg/kg di peso, due volte al giorno, a 15 mg/kg di peso, due volte al giorno, con un massimo di 500 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

confermata l'esposizione.		
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso, due volte al giorno con un massimo di 750 mg per dose.	A seconda del tipo di infezione

### Pazienti anziani

I pazienti anziani devono assumere una dose stabilita in funzione della gravità dell'infezione e della clearance della creatinina del paziente.

### Danno renale ed epatico

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

Clearance della creatinina [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Creatinina sierica [ $\mu$ mol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30-60	Da 124 a 168	250-500 mg ogni 12 h
< 30	> 169	250-500 mg ogni 24 h
Pazienti in emodialisi	> 169	250-500 mg ogni 24 h (dopo dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	250-500 mg ogni 24 h

Per i pazienti con funzionalità epatica compromessa, non è richiesto alcun aggiustamento della dose.

Non è stato effettuato alcuno studio sul dosaggio in bambini con funzionalità renale e/o epatica compromessa.

### Modo di somministrazione

Deglutire con un po' d'acqua le compresse senza masticarle. Possono essere assunte indipendentemente dagli orari dei pasti. Se le compresse sono prese a stomaco vuoto, il principio attivo viene assorbito più rapidamente. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere assunte insieme a latticini (es. latte, yogurt) o succhi di frutta arricchiti con minerali (es. succo d'arancia addizionato con calcio) (vedere paragrafo 4.5).

In casi gravi o se il paziente non è in grado di assumere le compresse (es. pazienti alimentati per via enterica), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina per via endovenosa fino a che non sarà possibile passare alla somministrazione orale.

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

La monoterapia con ciprofloxacina non è adatta al trattamento di infezioni gravi ed infezioni che possano essere dovute a patogeni Gram-positivi o anaerobi. In tali infezioni, la ciprofloxacina deve essere opportunamente co-somministrata con altri agenti antibatterici.

#### Infezioni streptococciche (incluse quelle da *Streptococcus pneumoniae*)

Si sconsiglia di utilizzare la ciprofloxacina per il trattamento delle infezioni streptococciche a causa della sua efficacia inadeguata.

#### Infezioni del tratto genitale

Epididimo-orchiti e malattie infiammatorie pelviche possono essere causati da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. Si deve opportunamente co-somministrare ciprofloxacina con un altro opportuno agente antibatterico, a meno che non si possa escludere la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se non si ha alcun miglioramento clinico dopo 3 giorni di trattamento, occorre riconsiderare la terapia.

#### Infezioni intra-addominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

La scelta della ciprofloxacina deve essere fatta prendendo in considerazione le informazioni sulla resistenza alla ciprofloxacina dei principali patogeni presenti nella nazione visitata.

#### Infezioni delle ossa e delle articolazioni

Si deve utilizzare la ciprofloxacina in combinazione con altri agenti antimicrobici sulla base dei risultati della documentazione microbiologica.

#### Inalazione dell'antrace

L'utilizzo nell'uomo è basato su dati di sensibilità in vitro e su dati sperimentali in animali, oltre a dati limitati nell'uomo. Il medico curante deve far riferimento ai documenti di consenso internazionale relativi al trattamento dell'antrace.

#### Bambini e adolescenti

L'uso di ciprofloxacina in bambini e adolescenti deve seguire la guida ufficiale disponibile. Il trattamento con ciprofloxacina deve essere iniziato unicamente da un medico con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi in bambini e adolescenti.

È stato evidenziato che la ciprofloxacina è causa di artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento.

I dati di sicurezza ottenuti da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'utilizzo della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media = 6,3 anni; medicinali di confronto: n=349, età media = 6,2 anni; intervallo di età = da 1 a 17 anni) ha rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (diversa dai segni e dai sintomi clinici correlati alle articolazioni) a partire dal giorno +42 del 7,2% e del 4,6%. Rispettivamente, l'incidenza dell'artropatia correlata al farmaco dopo un anno di trattamento era di 9,0% e di 5,7%. L'aumento dei casi di artropatia correlata al farmaco nel tempo non era statisticamente significativo tra i gruppi. Il trattamento deve essere avviato solamente dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, a causa delle possibili reazioni avverse alle articolazioni e/o ai tessuti circostanti.

#### Infezioni bronco-polmonari nella fibrosi cistica

Sono stati effettuati studi clinici su bambini e adolescenti tra 5-17 anni di età. La disponibilità di studi sul trattamento di bambini tra 1 e 5 anni di età è più limitata.

#### Infezioni complicate del tratto urinario e pielonefriti

Il trattamento con ciprofloxacina delle infezioni del tratto urinario deve essere preso in considerazione quando non possono essere utilizzati altri trattamenti, e deve essere basato sui risultati della documentazione microbiologica. Gli studi clinici hanno incluso bambini e adolescenti di 1-17 anni di età.

#### Altre infezioni gravi specifiche

L'utilizzo della ciprofloxacina nelle infezioni gravi è giustificato se previsto da linee guida ufficiali, o dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio laddove non possano essere utilizzati altri trattamenti, o dopo fallimento della terapia tradizionale, e se supportato da documentazione microbiologica.

L'uso della ciprofloxacina per il trattamento di infezioni gravi specifiche diverse da quelle precedentemente menzionate non è stato valutato con studi clinici e l'esperienza clinica disponibile è limitata. Di conseguenza, occorre prestare attenzione nel trattare pazienti che presentano tali infezioni.

### Ipersensibilità

Possono verificarsi ipersensibilità e reazioni allergiche, incluse anafilassi e reazioni anafilattoidi, a seguito di una singola dose (vedere paragrafo 4.8), anche mortali. Se ciò dovesse accadere, si deve interrompere la ciprofloxacina ed è necessario somministrare un opportuno trattamento medico.

### Sistema muscolo-scheletrico

La ciprofloxacina non deve essere utilizzata in genere in pazienti con anamnesi di patologie/disturbi dei tendini correlate al trattamento con un chinolone. Tuttavia, in casi molto rari, sulla base della documentazione microbiologica sul microrganismo responsabile e della valutazione del rapporto rischio/beneficio, si può prescrivere ciprofloxacina a tali pazienti per il trattamento di alcune infezioni gravi, soprattutto in caso di fallimento della terapia tradizionale o di resistenza batterica, se i dati microbiologici possono giustificare l'uso di ciprofloxacina.

La ciprofloxacina può causare tendiniti o rottura tendinea (soprattutto del tendine di Achille), talvolta bilaterale, anche entro le prime 48 ore dall'inizio del trattamento. Infiammazione e rotture tendinee possono verificarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere maggiore nei pazienti anziani o in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Ad ogni segno di tendinite (es. rigonfiamento doloroso, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Si abbia cura di tenere l'arto colpito a riposo.

Usare con cautela la ciprofloxacina in pazienti con miastenia grave (vedere paragrafo 4.8).

### Fotosensibilità

Si è dimostrato che la ciprofloxacina può causare reazioni di fotosensibilità. Avvertire i pazienti che stanno assumendo ciprofloxacina di evitare l'esposizione diretta e prolungata alla luce solare o ai raggi UV durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

### Sistema Nervoso Centrale

È noto che ciprofloxacina come altri chinoloni può scatenare attacchi epilettici o abbassare la soglia di tali attacchi. Sono stati riportati episodi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con disturbi del SNC, che potrebbero essere predisposti agli attacchi epilettici. Nel caso in cui si verifichi un attacco epilettico, interrompere il trattamento con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Possono manifestarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o psicosi possono progredire fino a ideazioni suicide/pensieri che culminano in tentativi di suicidio o suicidio. Se si verificano tali casi, interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina.

Il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto in pazienti che riportano sintomi di neuropatia, inclusi dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento, e/o debolezza, per prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

Occorre prestare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa Ciprofloxacina Pfizer, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

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

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

(Vedere paragrafo 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9).

### Sistema gastrointestinale

Il verificarsi di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche fino a diverse settimane dopo il trattamento) può indicare una colite antibiotico-resistente (rischiosa per la vita con possibile esito fatale), che richiede il trattamento immediato (vedere paragrafo 4.8). In questi casi, si deve interrompere il trattamento con ciprofloxacina ed iniziare un'opportuna terapia. L'uso di farmaci anti-peristaltici è controindicato in tale situazione.

### Sistema renale ed urinario

E' stata segnalata cristalluria correlata all'uso di ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). I pazienti che stanno assumendo ciprofloxacina devono essere ben idratati e si deve evitare un'eccessiva alcalinità dell'urina.

### Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale, in pazienti con compromissione della funzionalità renale è necessario un aggiustamento della dose come descritto nel paragrafo 4.2, in modo da evitare un aumento delle reazioni avverse da farmaco dovuto ad accumulo di ciprofloxacina.

### Sistema epatobiliare

Sono stati segnalati casi di necrosi epatica e insufficienza epatica letali, pericolosi per la vita, associati a ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). In presenza di qualunque segno o sintomo di disturbo epatico (come anoressia, ittero, urina scura, prurito o addome sensibile), si deve interrompere il trattamento.

### Carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi

L'utilizzo di ciprofloxacina in pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi è stato associato a reazioni emolitiche. Evitare l'uso di ciprofloxacina in tali pazienti, se non si ritiene che il beneficio potenziale sia maggiore del possibile rischio. In questi casi, monitorare la possibile comparsa di emolisi.

### Resistenza

Nel corso o successivamente al trattamento con ciprofloxacina, si possono isolare batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, con o senza superinfezione clinicamente evidente. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in caso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o infezioni causate da specie di *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

### Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e questo può determinare l'aumento della concentrazione sierica di sostanze somministrate contemporaneamente, che vengono metabolizzate da tale enzima (es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina). La co-somministrazione di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Di conseguenza, i pazienti che assumono queste sostanze contemporaneamente alla ciprofloxacina, devono essere attentamente monitorati al fine di rilevare i segni clinici di sovradosaggio, e può essere necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

### Metotrexato

Non è raccomandato l'utilizzo di ciprofloxacina in associazione con il metotrexato (vedere paragrafo 4.5).

### Interazioni con test di laboratorio

L'attività in vitro della ciprofloxacina nei confronti del *Mycobacterium tuberculosis* potrebbe dare un falso negativo come risultato di test batteriologici, in particolare in pazienti in corso di trattamento con ciprofloxacina.

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

### Effetti di altri prodotti sulla ciprofloxacina:

#### *Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT:*

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

#### *Formazione di complessi di chelazione*



La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina (orale) e medicinali e integratori di minerali contenenti cationi multivalenti (es. calcio, magnesio, alluminio e ferro), leganti polimerici di fosfato (es. sevelamer), sucralfato o antiacidi, e medicinali fortemente tamponati (es. compresse di didanosina) contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Si deve di conseguenza somministrare ciprofloxacina 1-2 ore prima, o almeno 4 ore dopo, tali preparazioni. Questa restrizione non si applica nel caso di antiacidi appartenenti alla classe dei bloccanti dei recettori H2.

#### *Cibo e derivati del latte*

Il calcio contenuto nei derivati del latte e assunto con i pasti non influisce significativamente l'assorbimento. Si deve comunque evitare solamente la somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e i latticini o le bevande arricchite con minerali (es. latte, yogurt, succo d'arancia arricchito con calcio), perché possono ridurre l'assorbimento della ciprofloxacina.

#### *Probenecid*

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

#### *Metoclopramide*

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una riduzione del tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

#### *Omeprazolo*

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e farmaci contenenti omeprazolo porta ad una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e AUC di ciprofloxacina.

#### *Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:*

##### *Tizanidina*

La tizanidina non deve essere somministrata contemporaneamente alla ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico su soggetti sani, c'è stato l'aumento della concentrazione sierica della tizanidina (aumento della C<sub>max</sub>: 7 volte, intervallo: da 4 a 21 volte; aumento della AUC: 10 volte, intervallo: da 6 a 24 volte), quando somministrata in concomitanza con la ciprofloxacina. L'aumento della concentrazione sierica della tizanidina è associato ad un potenziamento degli effetti ipotensivi e sedativi.

##### *Metotrexato*

La somministrazione concomitante con ciprofloxacina può inibire il trasporto tubulare renale del metotrexato, con possibilità di determinare l'aumento dei livelli plasmatici di metotrexato e del rischio di reazioni tossiche correlate al metotrexato. Non è raccomandato l'uso concomitante (vedere paragrafo 4.4).

##### *Teofillina*

La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e teofillina può causare un indesiderabile aumento della concentrazione sierica della teofillina. Questo può provocare effetti indesiderati teofillina-indotti che possono essere raramente pericolosi o fatali. Nel corso della combinazione, si deve controllare la concentrazione sierica della teofillina e ridurre le dosi quando necessario (vedere paragrafo 4.4).

##### *Altri derivati xantini*

Nell'uso concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentossifillina (oxpentifillina), sono stati segnalati aumenti della concentrazione sierica di tali xantine.

##### *Fenitoina*

La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e fenitoina può provocare sia l'aumento che la riduzione dei livelli sierici della fenitoina, si raccomanda quindi di monitorare i livelli del farmaco.

##### *Ciclosporina*

Quando la ciprofloxacina e farmaci contenenti ciclosporine sono stati somministrati in concomitanza, è stato osservato un aumento transitorio della concentrazione di creatinina nel sangue. Pertanto, in questi pazienti, è necessario che le concentrazioni di creatinina nel sangue siano controllate frequentemente (due volte a settimana).

#### Antagonisti della vitamina K

La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e un antagonista della vitamina K può aumentare gli effetti anticoagulanti di quest'ultimo. Questo rischio può variare secondo l'infezione di base, l'età e lo stato generale del paziente, è quindi difficile valutare il contributo della ciprofloxacina nell'aumento dell'INR (International Normalized Ratio). L'INR deve essere monitorato frequentemente sia durante che subito dopo la co-somministrazione di ciprofloxacina e un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone, o fluindione).

#### Glibenclamide

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

#### Duloxetina

Studi clinici hanno dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non sia disponibile alcun dato clinico su una possibile interazione con ciprofloxacina, effetti simili possono verificarsi in seguito a co-somministrazione (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

Uno studio clinico ha dimostrato che l'uso concomitante di ciprofloxacina e ropinirolo, un inibitore moderato dell'isoenzima CYP450 1A2, determina l'aumento della C<sub>max</sub> e della AUC del ropinirolo del 60% e del 84%, rispettivamente. Si raccomanda di monitorare gli effetti indesiderati correlati al ropinirolo, e l'eventuale aggiustamento della dose, sia durante che subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

#### Lidocaina

In soggetti sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di farmaci contenenti lidocaina con ciprofloxacina, un inibitore moderato dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che, in seguito a somministrazione concomitante, si verifichi un'interazione con ciprofloxacina associata ad effetti collaterali.

#### Clozapina

Seguendo la somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, le concentrazioni di clozapina e N-demetilclozapina sono risultate aumentate del 29% e 31%, rispettivamente. Si consiglia il monitoraggio clinico e l'eventuale aggiustamento della dose della clozapina, sia durante che subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

#### Sildenafil

In seguito alla somministrazione di una dose orale da 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C<sub>max</sub> e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani. Pertanto, si deve prestare attenzione nel prescrivere ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione rischi e benefici.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano alcuna malformazione né tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Studi su animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti in ambito di tossicità riproduttiva. L'esposizione a chinoloni di animali giovani o nella fase prenatale, ha mostrato effetti sulla cartilagine immatura, quindi non si può escludere che il medicinale possa essere dannoso per le cartilagini articolari nell'organismo umano non maturo/feto (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'utilizzo di ciprofloxacina in gravidanza.

### Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. A causa del potenziale rischio di danno articolare, non utilizzare ciprofloxacina durante l'allattamento.

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

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influire sui tempi di reazione. Di conseguenza, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari può risultare alterata.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse del farmaco (ADR) più comunemente segnalate sono nausea e diarrea.

Le ADR derivate da studi clinici e sorveglianza post-commercializzazione della ciprofloxacina (terapia per via orale, endovenosa e sequenziale) suddivise in categorie in base alla frequenza, sono qui di seguito elencate. L'analisi della frequenza prende in considerazione i dati ottenuti con la somministrazione della ciprofloxacina sia per via orale sia per via endovenosa.

<b>Classificazio ne 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>Frequenza non nota</b> (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche	Coliti associate agli antibiotici (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie del sistema emolinfoeie tico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione del midollo osseo (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 simil- malattia da siero	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia		

<b>Classificazio ne 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>Frequenza non nota</b> (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Ansia Sogni anormali Depressione (con la possibilità che culmini in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (con la possibilità che culminino in ideazioni/pensi eri suicidari o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		Mal di testa Capogiri Patologie del sonno Patologie del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Attacchi epilettici (incluso stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Disturbi della coordinazione Alterazione dell'andatura Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi della vista (es. diplopia)	Distorsione visiva dei colori	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>			Tinnito Perdita /compromissione dell'udito		
<b>Patologie cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsioni di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento QT), prolungato QT all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	

<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>Frequenza non nota</b> (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Dispnea (e condizioni asmatiche)		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolore gastrointestinale e addominale Dispepsia Flatulenza		Pancreatite	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento delle transaminasi Aumento della bilirubina	Danno epatico Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente può evolvere fino a insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP)

<b>Classificazio ne 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>Frequenza non nota</b> (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del sistema muscolo- scheletrico e del tessuto connettivo</b>		Dolore muscolo- scheletrico (es. dolore delle estremità, mal di schiena, dolore al petto) Artralgia	Mialgia Artrite Aumento del tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura dei tendini (soprattutto del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Danno renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo- interstiziale		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra- zione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami diagnostici</b>		Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Aumento dell'amilasi		Aumenti dell'International Normalization Ratio (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia sopra indicata si riferisce ai dati raccolti in studi su adulti. Nei bambini, l'artropatia è segnalata come un evento comune (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.9 Sovradosaggio**

È stato segnalato che un sovradosaggio di 12 g ha procurato sintomi lievi di tossicità. È stato segnalato che un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta.

I sintomi del sovradosaggio consistono in capogiri, tremore, mal di testa, stanchezza, attacchi epilettici, allucinazioni, confusione, fastidi addominali, danno renale ed epatico così come cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle abituali misure d'emergenza, es. svuotamento ventricolare seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di monitorare la funzionalità renale, incluso pH ed acidificazione delle urine, se richiesto, al fine di prevenire la cristalluria. Gli antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina nel sovradosaggio.

Solo una piccola quantità di ciprofloxacina (< 10%) viene eliminata tramite emodialisi o dialisi peritoneale.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

Come tutti gli agenti antibatterici fluorochinoloni, l'azione battericida della ciprofloxacina è il risultato dell'inibizione sia della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) che della topoisomerasi IV, necessarie per la replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

#### Rapporto PK/PD:

L'efficacia dipende principalmente dalla relazione tra la concentrazione sierica massima ( $C_{max}$ ) e la minima concentrazione inibente (MIC) della ciprofloxacina per un patogeno batterico e la relazione tra l'area sotto la curva (AUC) e la MIC.

#### Meccanismo della resistenza:

La resistenza *in vitro* della ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo a più fasi che prevede mutazioni del sito bersaglio sia nella DNA girasi che nella topoisomerasi IV. Il grado di resistenza crociata risultante tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni è variabile. Singole mutazioni possono non determinare resistenza clinica, ma mutazioni multiple generalmente causano resistenza clinica con molti o tutti i principi attivi di questa classe.

L'impermeabilità e/o i meccanismi di pompa per l'espulsione di principi attivi possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, che dipende dalle proprietà chimico-fisiche dei vari principi attivi della classe e l'affinità ai sistemi di trasporto per ciascuno di essi. *In vitro* sono stati comunemente osservati tutti i meccanismi di resistenza negli isolati clinici.

I meccanismi della resistenza che inattivano gli altri antibiotici, come le barriere di permeazione (comuni nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

E' stata segnalata resistenza mediata da plasmidi codificata dai geni QNR.

#### Spettro di attività antibatterica:

I valori soglia separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia, e questi ultimi da quelli resistenti:

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibilità	Resistenza
<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 ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Valori soglia non specie-correlati*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp. - Valori soglia per la ciprofloxacina correlati a terapia ad alti dosaggi.

\* I valori soglia non specie-correlati sono stati determinati principalmente sulla base dei dati di PK/PD e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC di specie specifiche. Essi sono da utilizzare solamente per le specie che non hanno dato un valore soglia specie-specifico e non per quelle specie per le quali il test di sensibilità non è raccomandato.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e nel tempo per specie selezionate, ed è preferibile disporre di informazioni locali sulla resistenza, soprattutto nel trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto qualora la prevalenza locale della resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezione.

Raggruppamenti delle principali specie in funzione della sensibilità alla ciprofloxacina (per le specie di *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4).

<b>SPECIE COMUNI SENSIBILI</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI SI PUO' AVERE IL PROBLEMA DELLA RESISTENZA ACQUISITA</b>
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> *



<p><i>Campylobacter</i> spp.<sup>+*</sup>  <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>Microrganismi anaerobi</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>ORGANISMI RESISTENTI INTERESSATI</b></p>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microrganismi anaerobi</u>  <i>Ad eccezione di quelli sopraelencati</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* È stata dimostrata l'efficacia clinica relativa alle indicazioni cliniche approvate su ceppi isolati sensibili.  + Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in una o più nazioni nella comunità europea.</p> <p>(S): sensibilità intermedia naturale in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.  (1): sono stati eseguiti studi di infezioni su animali da esperimento dovute ad inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; tali studi rivelano che gli antibiotici assunti subito dopo l'esposizione evitano l'insorgenza del disturbo, se il trattamento è eseguito per ridurre il numero di spore al di sotto della dose infettiva. L'utilizzo consigliato nei soggetti umani è basato principalmente sulla sensibilità <i>in vitro</i> e sui dati su animali da esperimento, con limitata disponibilità di dati sull'uomo. Un trattamento della durata di 2 mesi che prevede l'assunzione per via orale di 500 mg di ciprofloxacina due volte al giorno da parte di adulti, viene considerato efficace per la prevenzione delle infezioni da antrace nell'uomo. Il medico curante deve far riferimento ai documenti di consenso nazionali e/o internazionali relativi al trattamento dell'antrace.  (2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente mostra molto comunemente co-resistenza ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è di circa 20-50% tra tutte le specie stafilococciche ed è solitamente più elevato nei ceppi isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una singola dose da 250 mg, 500 mg, e 750 mg di ciprofloxacina compresse, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente ed ampiamente, soprattutto a livello dell'intestino tenue, raggiungendo le concentrazioni sieriche massime in 1-2 ore.

Dosi singole da 100-750 mg hanno prodotto concentrazioni sieriche massime dose-dipendenti ( $C_{max}$ ) comprese tra 0,56 e 3,7 mg/l. Le concentrazioni sieriche aumentano in modo proporzionale alla dose fino a 1000 mg. La biodisponibilità assoluta è approssimativamente di 70-80%.

È stato evidenziato che una dose orale di 500 mg somministrata ogni 12 ore produce un'area sotto la curva concentrazione sierica/tempo (AUC) equivalente a quella prodotta mediante infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina per più di 60 minuti, ogni 12 ore.

### Distribuzione

Il legame alle proteine della ciprofloxacina è basso (20-30%). La maggior parte della ciprofloxacina è presente nel plasma nella forma non-ionizzata e ha un ampio volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 2-3 l/Kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in un'ampia varietà di tessuti quali i polmoni (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto biotico), seni paranasali, lesioni infiammate (fluido di bolla da cantaridi), e tratto urogenitale (urina, prostata, endometrio) dove le concentrazioni totali eccedono quelle raggiunte nel plasma.

### Biotrasformazione

Sono state segnalate concentrazioni basse di quattro metaboliti, che sono stati identificati: desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), oxociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). Tali metaboliti mostrano attività antimicrobica *in vitro*, ma ad un livello minore rispetto al composto d'origine.

È noto che la ciprofloxacina è un inibitore moderato dell'isoenzima CYP 450 1A2.

### Eliminazione

La ciprofloxacina è ampiamente escreta nella forma non modificata sia attraverso le urine che, in minore entità, nelle feci. L'emivita di eliminazione sierica nei soggetti con funzionalità renale normale è di approssimativamente 4-7 ore.

Escrezione della ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione orale	
	Urina	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

La clearance renale è compresa tra 180-300 ml/kg/h e la clearance corporea totale tra 480-600 ml/kg/h.

La ciprofloxacina subisce sia la filtrazione glomerulare che la secrezione tubulare. Una funzionalità renale gravemente compromessa conduce all'aumento dell'emivita della ciprofloxacina fino a 12 h.

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

### Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici disponibili sui pazienti in età pediatrica sono limitati.

Da uno studio su bambini, la  $C_{max}$  e la AUC sono risultate indipendenti dall'età (oltre un anno di età). Non è stato osservato alcun aumento evidente della  $C_{max}$  e della AUC in seguito a somministrazioni multiple (10 mg/kg per tre volte al giorno).

In 10 bambini con sepsi grave, la  $C_{max}$  risultava 6,1 mg/l (intervallo 4,6-8,3 mg/l) dopo un'infusione endovenosa di 1 ora di 10 mg/kg in bambini con meno di un anno di età rispetto a 7,2 mg/l (intervallo 4,7-11,8 mg/l) in bambini con età compresa tra 1 e 5 anni. I valori della AUC erano 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) nei rispettivi gruppi di età.

Questi valori ricadono all'interno dell'intervallo riportato per le dosi terapeutiche per gli adulti. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione di pazienti pediatriche con varie infezioni, l'emivita media predetta nei bambini è approssimativamente 4-5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia tra il 50% e l'80%.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale carcinogeno, o tossicità della riproduzione.

Come numerosi altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di concentrazioni clinicamente rilevanti. I dati sulla fotomutagenicità/fotocarcinogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno o fototumorigeno della ciprofloxacina *in vitro* e su animali da esperimento. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori della girasi.

#### Tollerabilità articolare:

Come riportato per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina causa danno a molte articolazioni portanti degli animali in accrescimento. L'entità del danno cartilagineo varia in base all'età, alla specie ed alla dose; tale danno può essere ridotto riducendo il peso sull'articolazione. Studi su animali maturi (ratto, cane) non hanno rivelato alcuna evidenza di lesioni cartilaginee. In uno studio su giovani cani di razza beagle, la ciprofloxacina ha causato gravi alterazioni articolari a dosi terapeutiche dopo due settimane di trattamento, che sono state anche osservate anche dopo 5 mesi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina  
Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Povidone (K 30)  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

#### *Film di rivestimento:*

Ipromellosa  
Macrogol (400)  
Titanio diossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

4 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 in PVC/PVDC rivestito con un foglio in alluminio, confezionato in una scatola di cartone.

Confezioni:

250 mg e 750 mg: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100 e 120 compresse rivestite con film

500 mg: 1, 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100 e 120 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare

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

Pfizer Italia S.r.l.  
Via Isonzo, 71  
04100 Latina

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

AIC n. 041177015/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177027/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177039/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177041/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177054/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177066/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177078/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177080/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177092/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177104/M - Ciprofloxacina Pfizer "250 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177318/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 1 compressa in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177116/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177128/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177130/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177142/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177155/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177167/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177179/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177181/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177193/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL

AIC n. 041177205/M - Ciprofloxacina Pfizer "500 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177217/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 6 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177229/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177231/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177243/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 14 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177256/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 16 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177268/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177270/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 28 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177282/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 50 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177294/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 100 compresse in blister PVC/PVDC-AL  
AIC n. 041177306/M - Ciprofloxacina Pfizer "750 mg compresse rivestite con film" 120 compresse in blister PVC/PVDC-AL

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 8/11/2011

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

02/2013