

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA DOC Generici 250 mg compresse rivestite con film.

CIPROFLOXACINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film.

CIPROFLOXACINA DOC Generici 750 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 250 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).

Una compressa rivestita con film contiene 500 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).

Una compressa rivestita con film contiene 750 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse di CIPROFLOXACINA DOC Generici 250 mg sono rotonde biconvesse, rivestite, di colore bianco, con linea di frattura su un lato.

Le compresse di CIPROFLOXACINA DOC Generici 500 mg sono oblunghe biconvesse, rivestite, di colore bianco, con linea di frattura su un lato.

Le compresse di CIPROFLOXACINA DOC Generici 750 mg sono ellittiche biconvesse, rivestite, di colore bianco, con '6' stampato su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA DOC Generici è indicata nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere sezioni 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

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

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

- Infezioni del tratto gastrointestinale (ad es. diarrea del viaggiatore).
- Infezioni intraddominali.

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi.
- Otite esterna maligna.
- Infezioni ossee ed articolari.
- Trattamento delle infezioni nei pazienti neutropenici.
- Profilassi delle infezioni nei pazienti neutropenici.
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

Bambini e adolescenti

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

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

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia 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	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	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 delle vie urinarie	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte	3 giorni

		al giorno	
		Nelle donne prima della menopausa può essere usata una dose singola 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 proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni addominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	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
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni addominali sostenute da batteri Gram-negativi	500 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 ossee ed articolari		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	massimo 3 mesi
Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	la terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>		1 x 500 mg dose singola	1 giorno (dose singola)
Profilassi e terapia dopo esposizione all'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriata. La		500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

somministrazione del medicinale deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		
--	--	--

Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione all'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del medicinale deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose	In funzione del tipo di infezione

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m ²]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Orale [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	250 – 500 mg ogni 12 ore
<30	> 169	250 – 500 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	250 – 500 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	250 – 500 mg ogni 24 ore

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

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

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido, senza masticarle, e 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 prodotti caseari (ad es. latte, 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.

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 con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

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

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

La ciprofloxacina è sconsigliata per il trattamento delle infezioni streptococciche, per insufficiente efficacia.

Infezioni dell'apparato genitale

Le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni intraddominali

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

Diarrea del viaggiatore

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

Infezioni ossee ed articolari

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione con un altro agente antimicrobico, in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

Antrace inalatorio

L'impiego nell'uomo si basa su dati di sensibilità in vitro e dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie con ciprofloxacina deve essere preso in considerazione quando non possano essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati degli esami microbiologici. Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Altre particolari infezioni gravi

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

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. L'infiammazione e la rottura dei tendini possono manifestarsi 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

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

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni/pensieri suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

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

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
 - assunzione concomitante di medicinali che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
 - squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokalemia, ipomagnesemia)
 - patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
 - I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in queste popolazioni.
- (vedere paragrafi 4.2 *Anziani*, 4.5, 4.8 e 4.9).

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 medicinali che inibiscono la peristalsi.

Rene e vie urinarie

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

Funzionalità renale ridotta

Poiché ciprofloxacina è largamente escreta imm modificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale ridotta, come descritto al paragrafo 4.2, al fine di evitare un aumento delle reazioni avverse conseguenti all'accumulo di ciprofloxacina.

Fegato e vie biliari

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

Patologie della vista

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

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.

Disglicemia

Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, compresa sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), più spesso nei pazienti diabetici in trattamento con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. In tutti i pazienti diabetici viene, perciò, raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Resistenza

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

Citocromo P450

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

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e medicinali 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 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) causando una diminuzione del tempo necessario al raggiungimento della concentrazione plasmatica di picco. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di medicinali contenenti ciprofloxacina e omeprazolo causa una leggera riduzione della C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Agomelatina

Studi clinici hanno dimostrato che la fluvoxamina, un potente inibitore dell'isoenzima citocromo CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo della agomelatina tale da incrementare l'esposizione alla agomelatina di 60 volte. Sebbene non ci siano dati disponibili riguardo una possibile interazione con la ciprofloxacina, inibitore moderato del citocromo CYP450 1A2, effetti simili potrebbero verificarsi a seguito di una esposizione concomitante (paragrafo 'Citocromo P450' nella sezione 'Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso').

Zolpidem

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

Tizanidina

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

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

Quando medicinali a base di ciprofloxacina e ciclosporina sono stati somministrati concomitantemente, è stato osservato un innalzamento transitorio della concentrazione della creatinina sierica. Pertanto in questi pazienti è necessario un controllo frequente (due volte a settimana) della concentrazione della creatinina sierica.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e un antagonista della vitamina K può aumentare l'azione di quest'ultimo. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Glibenclamide

In alcuni casi, la somministrazione concomitante di medicinali a base di ciprofloxacina e glibenclamide può intensificare l'effetto della glibenclamide (ipoglicemia).

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina e forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2 come la fluvoxamina può provocare un aumento dell'AUC e della C_{max} di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, ci si deve aspettare un analogo effetto dopo somministrazione concomitante dei due medicinali (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

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

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Lidocaina

In individui sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di medicinali a base di lidocaina e ciprofloxacina, che è un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia stato ben tollerato, dopo somministrazione concomitante si potrebbero manifestare effetti indesiderati dovuti a una possibile interazione con ciprofloxacina.

Clozapina

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

Sildenafil

A seguito di una somministrazione concomitante di una dose orale di sildenafil 50 mg e ciprofloxacina 500 mg in individui sani, è stato osservato un aumento della C_{max} e dell'AUC di sildenafil di circa il doppio. Pertanto si raccomanda cautela, e una valutazione dei rischi e dei benefici, nella prescrizione di ciprofloxacina e sildenafil contemporaneamente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il medicinale 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 la ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

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			
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione del midollo osseo (pericolosa per la vita)	
Disturbi del Sistema Immunitario			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione 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 (che può culminare potenzialmente in ideazioni/pensieri suicidari, tentato suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (che possono culminare potenzialmente in ideazioni/pensieri suicidari, tentato suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Manie, ipomanie
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)	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

			Vertigine	endocranica	
Patologie dell'Occhio			Disturbi visivi (es. 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 (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 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	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie Epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della Cute e del		Rash Prurito	Reazioni di fotosensibilità	Petecchie Eritema	Pustolosi esantematici

Tessuto Sottocutaneo		Orticaria	(vedere paragrafo 4.4)	multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	a acuta generalizzata (PEAG), Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Dolore muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d’Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione 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 tubulointerstiziale		
Patologie endocrine					Sindrome da Inappropriata Secrezione dell’Ormon e Antidiuretico (SIADH).
Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
Esami		Incremento			Aumento

Diagnostici		della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		del rapporto standardizzato internazionale (nei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K)
--------------------	--	----------------------------------	-------------------------	--	---

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza (es. svuotamento gastrico seguito da carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio o magnesio potrebbero 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.

Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con 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:

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

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

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

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 per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

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

Raccomandazioni EUCAST

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

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

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

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

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

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

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

<p><i>Moraxella catarrhalis</i>*</p> <p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <p><i>Pasteurella</i> spp.</p> <p><i>Salmonella</i> spp.*</p> <p><i>Shigella</i> spp.*</p> <p><i>Vibrio</i> spp.</p> <p><i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobi</u></p> <p><i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)</p> <p><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)</p> <p><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)</p> <p><i>Staphylococcus</i> spp.*(2)</p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>+</p> <p><i>Burkholderia cepacia</i>+*</p> <p><i>Campylobacter</i> spp.+*</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Morganella morganii</i>*</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>*</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>*</p> <p><i>Proteus vulgaris</i>*</p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>*</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobi</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobi</u></p> <p><i>Eccetto quelli sopracitati</i></p>
<p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p>

(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva.

L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una compressa da 250 mg, 500 mg e 750 mg, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente ed ampiamente, prevalentemente a livello dell'intestino tenue, raggiungendo concentrazioni sieriche di picco in 1-2 ore.

Dosi singole di 100 – 750 mg hanno dato luogo a concentrazioni sieriche massime (C_{max}) dose-dipendenti comprese fra 0,56 e 3,7 mg/L. Le concentrazioni sieriche crescono in modo proporzionale per dosi fino a 1000 mg.

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

Una dose orale di 500 mg, somministrata ogni 12 ore, produce un'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC) equivalente a quella prodotta da un'infusione endovenosa di 400 mg di ciprofloxacina, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore.

La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

Eliminazione

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

	Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	
	Somministrazione Orale	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	44,70	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,30	7,50

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 mL/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h.

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

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.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Popolazione pediatrica

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

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

Ciascuna compressa contiene:

Amido di mais
Cellulosa microcristallina
Crosprovidone
Silice colloidale anidra

Det. 453/2007 del 26/04/07 - Var. 01 referral – Var 02 (intervallo QT) – Ott 2012: GU var. 04 – Mar 2013: var. 05 – Nov 2013: GU var. 06 – Gen 2015: GU var 07 – Gen 2016: var 010 – Ago 2017: GU var 12– proposta var 14 PRAC – proposta var 15 psusa

Magnesio stearato.

Il rivestimento della compressa contiene:

Ipromellosa

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171).

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 trasparente in PVC-Alluminio.

Compresse da 250 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 10 unità.

Compresse da 500 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 6 unità.

Compresse da 750 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 12 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano (Italia).

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

CIPROFLOXACINA DOC Generici 250 mg compresse rivestite con film – 10 compresse rivestite con film - AIC 037718018.

CIPROFLOXACINA DOC Generici 500 mg compresse rivestite con film – 6 compresse rivestite con film – AIC 037718020.

CIPROFLOXACINA DOC Generici 750 mg compresse rivestite con film – 12 compresse rivestite con film – AIC 037718032.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Maggio 2007.

Data del rinnovo più recente: Febbraio 2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO