

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film
Ciprofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciprofloxacina ratiopharm 250 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 291,5 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato corrispondente a 250 mg di ciprofloxacina.

Ciprofloxacina ratiopharm 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 583,0 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato corrispondente a 500 mg di ciprofloxacina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Aspetto delle compresse:

Ciprofloxacina ratiopharm 250 mg: compresse rivestite con film di colore bianco o giallastro, biconvesse, di forma rotonda con diametro 11 mm, con una tacca su entrambi i lati e marcate con "C250" su un lato.

Ciprofloxacina ratiopharm 500 mg: Compresse rivestite con film di colore bianco o giallastro, biconvesse, di forma oblunga 8,2x17 mm, con una tacca su un lato e marcate con "C500" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina ratiopharm compresse rivestite con film è indicata nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
Nelle riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva, la ciprofloxacina deve essere usata solo quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
 - infezioni bronco-polmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
 - Otite media cronica suppurativa
 - Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Cistite acuta non complicata

Nella cistite acuta non complicata, la ciprofloxacina deve essere usata soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.

- Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Prostatite batterica
-
- Infezioni del tratto genitale
 - uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
 - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
 - malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infezioni del tratto gastroenterico (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi dopo esposizione e terapia) Ciprofloxacina può essere usata nella gestione dei pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia causata da una infezione batterica.

Bambini e Adolescenti• Infezioni bronco-polmonari dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica,

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

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose è determinata dall'indicazione, dalla gravità e dalla sede dell'infezione, dalla sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, dalla funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, dal peso corporeo.

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

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

Il trattamento di alcune 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 in funzione del patogeno interessato.

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 della sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media suppurativa cronica	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 acuta non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	
	pielonefrite acuta non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite acuta 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 batterica	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 del tratto 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 gastro-intestinale e infezioni intraddominali	Diarrea causata da patogeni batterici compresa <i>Shigella spp.</i> eccetto <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 intraddominali sostenute da 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 ossee ed articolari		da 500 mg due volte al	massimo 3 mesi

	giorno a 750 mg due volte al giorno	
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia causata da una infezione batterica. 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 neutropenia
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i> .	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
Profilassi dopo esposizione e terapia dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni bronco-polmonari dovute a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pazienti con 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 acuta	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 dopo esposizione e terapia dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 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

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione renale ed epatica.

Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate nei pazienti con compromissione della funzionalità renale:

Clearance della creatinina [ml/min/1,73 m 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 dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	>169	250-500 mg ogni 24 ore

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

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un liquido, senza essere masticate. Possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o succhi di frutta arricchiti di minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

In casi gravi o se il paziente non è in grado di assumere le compresse (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

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

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 non è raccomandata per il trattamento delle infezioni streptococciche per insufficiente efficacia.

Infezioni dell'apparato genitale

Uretrite gonococcica, cervicite, epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da isolati di *Neisseria gonorrhoeae* resistenti ai fluorochinoloni.

Pertanto, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento dell'uretrite gonococcica o della cervicite solo se può essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina.

Per epididimo-orchite e malattie infiammatorie pelviche, il trattamento empirico con ciprofloxacina deve essere considerato solo in combinazione con un altro agente antibatterico appropriato (ad esempio, una cefalosporina) a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza ai fluorochinoloni di *Escherichia coli* - il patogeno più comune coinvolto in infezioni del tratto urinario - varia in tutta l'Unione europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza locale di resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

E' prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere utilizzata nella cistite non complicata in donne in pre-menopausa sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto ad un trattamento di più lunga durata. Ciò è tanto più da prendere in considerazione a causa del livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

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 relativi ai 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 su 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.

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.

È stato dimostrato che 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; gruppo di controllo: n=349, età media = 6,2 anni; intervallo di età = 1-17 anni), hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (desunta da segni clinici e sintomi articolari) del 7,2% e 4,6% al giorno +42. Ad un anno, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'incremento d'incidenza nel tempo non è risultato statisticamente significativo fra i 2 gruppi. Il trattamento deve essere iniziato dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, per la possibilità di eventi avversi a carico delle articolazioni e dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

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

Gli studi clinici hanno incluso 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.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta

multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

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

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi possono essere esacerbati (vedere paragrafo 4.8)

Tendinite e rottura di tendine

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.

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Ai primi segni di tendinite (per es. gonfiore con dolore, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto o gli arti affetti devono essere adeguatamente trattati (per es. immobilizzazione). Prestare attenzione a tenere a riposo l'arto interessato. I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

Disturbi della vista

Se la visione diviene offuscata o si presentano altri disturbi visivi, deve essere consultato immediatamente un oculista (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

La ciprofloxacina, come altri chinoloni, è nota per scatenare convulsioni o per abbassarne la soglia. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni.

Se dovessero manifestarsi convulsioni interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si possono manifestare reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, la depressione o le reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni /pensieri suicidari e azioni suicidari. Qualora si verificassero questi casi, interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensitivo-motoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati segnalati in pazienti trattati con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in trattamento con ciprofloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio, antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibro elettrolitico non corretto (per esempio, ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc.

Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in queste popolazioni.

(vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici riferiscono un rischio accresciuto di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in pazienti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache o in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad esempio, disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta:
- per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici.

In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombare si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Disglicemia

Come per gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, compresa sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante

con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Pertanto, in tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Tratto gastrointestinale

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

Sistema renale e vie urinarie

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

Compromissione renale

Poiché ciprofloxacina è in gran parte escreta imm modificata per via renale, nei pazienti con funzionalità renale compromessa occorre un aggiustamento della dose, come descritto nel paragrafo 4.2, per evitare un aumento di reazioni avverse al farmaco causate dall'accumulo di ciprofloxacina.

Sistema epato-biliare

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

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

Resistenza

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

Citocromo P450

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

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

Ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela in pazienti che assumono farmaci 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 farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 -2 ore prima o almeno 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 di ciprofloxacina con latticini o bevande arricchite con sali minerali (ad es. yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina può ridursi.

Probenecid

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

Metoclopramide

Metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale), riducendo il tempo di raggiungimento delle concentrazioni plasmatiche massime. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali a base di omeprazolo genera una lieve riduzione della C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali

Tizanidina

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

Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante non è raccomandato (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 deve controllare la teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere paragrafo 4.4).

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

È stato osservato un aumento temporaneo della concentrazione della creatinina sierica quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina e medicinali a base di ciclosporina. Pertanto, è necessario controllare di frequente (due volte la settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e di un antagonista della vitamina K può aumentare i suoi effetti anticoagulanti. Il rischio può variare a seconda dell'infezione di base, dell'età e dello stato generale del paziente, così che risulta difficile valutare il contributo di ciprofloxacina all'aumento del valore di INR (rapporto normalizzato internazionale). L'INR deve essere monitorato con una certa frequenza durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e di un antagonista della vitamina K (ad esempio, warfarina, acenocoumarolo, fenprocumone o fluindione).

Glibenclamide

In casi particolari, la somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e di medicinali a base di glibenclamide può intensificare l'azione di glibenclamide (ipoglicemia).

Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina e di forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come fluvoxamina, può generare un aumento dell'AUC e della C_{max} di duloxetina. Benché non siano disponibili dati clinici su un'eventuale interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti analoghi in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

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

Lidocaina

È stato dimostrato in soggetti sani che l'uso concomitante di farmaci a base di lidocaina e di ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce del 22% la *clearance* di lidocaina somministrata per via endovenosa. Benché il trattamento con lidocaina sia stato ben tollerato, in caso di somministrazione concomitante può presentarsi un'eventuale interazione con ciprofloxacina, associata ad effetti indesiderati.

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

La C_{max} e l'AUC di sildenafil sono quasi raddoppiate nei soggetti sani dopo una dose orale da 50 mg, somministrata in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, occorre cautela nella prescrizione di ciprofloxacina insieme a sildenafil, valutando i rischi e i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, in quanto forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina, con conseguente aumento di 60 volte dell'esposizione ad agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici sulla possibile interazione con ciprofloxacina, moderato inibitore del CYP450 1A2, è prevedibile che la somministrazione concomitante possa produrre effetti simili ("Citocromo P450" al paragrafo 4.4).

Zolpidem

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina può aumentare i livelli ematici di zolpidem. Non è raccomandato l'uso concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono la nausea e la diarrea.

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

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non Comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raro da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Molto Raro $< 1/10.000$	Non Nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
---	--	---	--	-----------------------------------	--

Infezioni ed infestazioni		Superinfezioni micotiche			
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
Disturbi del Sistema Immunitario			Reazione allergica Edema allergico/Angioedema	Reazione Anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione tipo malattia da siero	
Disturbi endocrini					Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4).
Disturbi psichiatrici*		Iperattività/agitazione psicomotoria	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni suicidarie/pensieri suicidari o tentato o riuscito suicidio) (vedere paragrafo 4.4). Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni suicidarie/pensieri suicidari o tentato o riuscito suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania Ipomania

Patologie del Sistema Nervoso*		Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e disestesia Ipoestesia Tremore Crisi convulsive (compreso stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio*			Disturbi visivi (ad esempio, diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
Patologie dell'orecchio e del labirinto*			Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito		
Patologie cardiache **			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsioni 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 antibiotici, inclusa colite pseudo-membranosa (molto raramente, con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente, evolvente ad insufficienza)	

				epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		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) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Dolore muscoloscheletrico o (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e urinarie		Danno renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla sede di somministrazione *		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
Esami diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Aumento del rapporto internazionale normalizzato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

* Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

**Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia, citata in precedenza, si riferisce a dati raccolti in studi condotti su adulti. L'artropatia nei bambini viene segnalata di frequente (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, danno renale ed epatico, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, ad esempio svuotamento gastrico seguito da carbone medicinale, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale, incluso il pH urinario e l'acidità delle urine, per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere mantenuti ben idratati. Gli antiacidi a base di calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina nei casi di sovradosaggio.

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

In caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: fluorochinoloni

Codice ATC: J01MA 02

Meccanismo d'azione

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, 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.

È stata osservata resistenza mediata da plasmidio-mediata 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>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> 1	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
“Breakpoint” non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
Microrganismi aerobi Gram-positivi
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Microrganismi aerobi Gram-negativi
<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</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> (§)
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA
<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> ⁺
<i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ *
<i>Campylobacter</i> spp. ⁺ *
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Microrganismi anaerobi</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
ORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u>
<i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>⁺ Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei</p> <p>(§): Sensibilità naturale intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva.</p> <p>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 due volte al giorno è considerato efficace</p>

nel prevenire l'infezione da antrace 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 sierica-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 alla stato stazionario, pari a 2-3 L/kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La ciprofloxacina è prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale ed, in minor misura, per via fecale.

L'emivita di eliminazione dal siero in soggetti con funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)		
	Somministrazione Orale	
	Urina	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

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

La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

La clearance non renale della ciprofloxacina è dovuta prevalentemente a metabolismo e a secrezione transintestinale attiva. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

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 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 1 a 5 anni di età era pari a 7,2 mg/l (intervallo 4,7-11,8 mg/l). I valori dell'AUC erano, nei rispettivi gruppi, pari a 17,4 mg*h/l (intervallo 11,8-32,0 mg*h/l) e 16,5 mg*h/l (intervallo 11,0-23,8 mg*h/l). Questi valori sono compresi nell'intervallo riscontrato negli adulti alle dosi terapeutiche. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione su pazienti pediatrici con diverse infezioni, l'emivita media attesa nei bambini è di circa 4-5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia dal 50 all'80%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina in vitro ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare

Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto alleggerendo il peso dalle 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 causato provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E171).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna speciale condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/Alluminio

6, 10, 20 e 100 compresse rivestite con film

E' 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

ratiopharm GmbH - Graf-Arco-Strasse 3 - D-89079 Ulm (Germania)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 037525019 250 mg compresse rivestite con film; 10 compresse
A.I.C. n. 037525021 250 mg compresse rivestite con film; 20 compresse
A.I.C. n. 037525033 250 mg compresse rivestite con film; 100 compresse
A.I.C. n. 037525045 500 mg compresse rivestite con film; 10 compresse
A.I.C. n. 037525058 500 mg compresse rivestite con film; 20 compresse
A.I.C. n. 037525060 500 mg compresse rivestite con film; 100 compresse
A.I.C. n. 037525072 500 mg compresse rivestite con film; 6 compresse

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 marzo 2007 / 11 Febbraio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco