

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Sandoz 250 mg, compresse rivestite con film

Ciprofloxacina Sandoz 500 mg, compresse rivestite con film

Ciprofloxacina Sandoz 750 mg, compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciprofloxacina Sandoz 250 mg

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

Ciprofloxacina Sandoz 500 mg

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

Ciprofloxacina Sandoz 750 mg

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Ciprofloxacina Sandoz 250 mg:

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, incise da un lato con in rilievo "cip 250" su un lato.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Ciprofloxacina Sandoz 500 mg:

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, incise da entrambi i lati con in rilievo "cip 500" su un lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

Ciprofloxacina Sandoz 750 mg:

Compresse rivestite con film bianche, rotonde, incise da entrambi i lati con in rilievo "cip 750" su un lato. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Sandoz 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.

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 broncopulmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie

- polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riaccutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
 - uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
 - malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoea*
- 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 e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

Bambini e adolescenti

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (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 (vedere paragrafo 4.4)	Cistite 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		
	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 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 genitale	Uretrite e cervicite gonococciche dovuti a sensibilizzazione al <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica inclusi casi dovuti a sensibilizzazione al <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni

Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore	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 giorno a 750 mg due volte al giorno	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad 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 neutropenica
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'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 500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
<i>Popolazione pediatrica</i>			
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 dell'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 2 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 per i pazienti con ridotta funzionalità renale:

Clearance della creatinina [mL/min/1.73 m ²]	Creatinina Sierica [μmol/L]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Vedere dose abituale.
30-60	124 a 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 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 latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

Se il paziente non è in grado di assumere le compresse a causa della gravità della malattia o per altre ragioni (ad es. pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina endovenosa, fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cerviciti, le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni.

Quindi, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento delle uretriti gonococciche o delle cerviciti solo se può essere esclusa la *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni.

Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato (per 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 dell'*Escherichia coli* – il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario – ai fluorochinoloni, varia in tutta l'Unione europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza di resistenze locali dell'*Escherichia coli* ai fluorochinoloni. È prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere usata nelle cistiti non complicate in donne in pre-menopausa, sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto al trattamento di più lunga durata. Questo 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 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.

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono verificarsi anche diversi mesi dopo la sospensione 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.

Ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perchè i sintomi si possono aggravare (vedere paragrafo 4.8).

Fotosensibilità

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

Sistema Nervoso Centrale

È noto che ciprofloxacina, come altri chinoloni possono provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono degenerare in pensieri/ideazioni suicidarie, culminanti nel tentativo di suicidio o nel 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 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 della vista

Se la visione diventa compromessa o si manifestano eventuali effetti sugli occhi, si deve consultare immediatamente un oculista.

Patologie cardiache

Si deve usare cautela quando si usano i fluorochinoloni, compresa ciprofloxacina, nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, quali per esempio:

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non compensato (per esempio ipopotassiemia, 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 ciprofloxacina, in queste popolazioni.

(Vedere il paragrafo 4.2, “Pazienti anziani”, il paragrafo 4.5, il paragrafo 4.8 e il paragrafo 4.9).

Aneurisma e dissezione dell’aorta

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 beneficio/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.

Disglicemia

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

Tratto Gastro-intestinale

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 medicinali che inibiscono la peristalsi.

Rene e vie urinarie

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

Compromissione della funzionalità renale

Poiché ciprofloxacina viene prevalentemente escreta in forma immodificata per via renale, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale come descritta al paragrafo 4.2 è necessario effettuare un aggiustamento del dosaggio, allo scopo di evitare un aumento delle reazioni avverse da farmaco dovute 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.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose unitaria, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina.

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

La ciprofloxacina, come altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono medicinali che prolungano l'intervallo QT (ad esempio classe IA e III, antiaritmici, 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 o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e medicinali 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 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), con la conseguente riduzione del tempo necessario a raggiungere le massime concentrazioni plasmatiche. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

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

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

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

Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante 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 teofillinaindotti 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, 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 principio attivo.

Ciclosporina

Quando prodotti medicinali contenenti ciprofloxacina e ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente è stato osservato un aumento transitorio della concentrazione di creatinina sierica. Pertanto in questi pazienti è necessario controllare frequentemente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e di un antagonista della vitamina K può aumentare l'azione di quest'ultimo. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo di ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante la

somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarina, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

Negli studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come 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, in seguito alla somministrazione concomitante si possono prevedere effetti simili (vedere il 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 medicinali contenenti lidocaina con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance di lidocaina per via endovenosa del 22%. Sebbene il trattamento con lidocaina sia stato ben tollerato, in seguito alla somministrazione concomitante può insorgere una possibile interazione con ciprofloxacina associata a 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 la dose 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 aumentate di circa due volte nei soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrata in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto deve essere usata cautela nel prescrivere ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi e i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, in quanto forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina con conseguente aumento dell'esposizione all'agomelatina di 60 volte maggiore. Anche se non sono disponibili dati clinici per una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, è possibile prevedere effetti simili durante la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4 "citocromo P450").

Zolpidem

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità 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 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 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 ≥1/100, <1/10	Non Comune ≥1/1.000, <1/100	Raro ≥1/10.000, <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	

				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 a tipo malattia da siero	
Disturbi endocrini					Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (SIADH)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio – vedere il paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, Ipomania
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)

				cerebri	
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 (segnalate in prevalenza nei pazienti con fattori di rischio per prolungamento dell'intervallo QT), prolungamento dell'intervallo QT elettrocardiografico (vedere i paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (compresa l'asma)		
Patologie gastro-intestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Diarrea associata agli antibiotici inclusa colite pseudomembranosa	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 tessuto sottocutaneo		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens – Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP) DRESS
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (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 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 dell'INR (International Normalised Ratio, nei pazienti trattati 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 <https://www.aifa.gov.it/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 capogiri, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, come lo svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando

le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Gli antiacidi contenenti calcio o magnesio possono in teoria ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina nel sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

In caso di sovradosaggio, deve essere attuato trattamento sintomatico. Deve essere effettuato un monitoraggio ECG, a causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

Meccanismo di resistenza

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, 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 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 (Tabella Breakpoint Clinici EUCAST v. 4.0 valida da 01-01-2014)

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i> ¹	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp.	S ≤ 4 mg/L	R > 4 mg/L
Gruppi Streptococcus A, B, C e G	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	S ≤ 0.12 mg/L	R > 2 mg/L

Gruppo streptococchi viridans	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,5 mg/L ³	R > 0,5 mg/L
<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> ⁴	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Anaerobi Gram-positivi	-	-
Anaerobi Gram-negativi	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0.06 mg/L	R > 0.06 mg/L
<i>Campylobacter jejuni</i> e <i>coli</i>	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
<i>Corynebacterium spp.</i> eccetto <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Breakpoint ⁷ non correlati alla Specie ⁵	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

¹ I breakpoint sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

² *S. pneumoniae* di tipo selvaggio non sono considerati sensibili alla ciprofloxacina e sono pertanto classificati come intermedi.

³ Isolati con valori di MIC al di sopra del breakpoint sensibile sono molto rari o non ancora pubblicati. Identificazione e test di sensibilità antimicrobica su qualsiasi tale isolato devono essere ripetuti e se il risultato è confermato l'isolato deve essere inviato ad un laboratorio di riferimento. Finché non ci sarà prova per quanto riguarda la risposta clinica per gli isolati confermati con valori di MIC al di sopra del punto del breakpoint resistente corrente essi devono essere riportati come resistenti.

⁴ I breakpoints si riferiscono solo all'utilizzo nella profilassi della malattia meningococcica.

⁵ I breakpoints si riferiscono da una dose orale di 500 mg x 2 (oppure a partire da 250 mg x 2 per le infezioni non complicate delle vie urinarie) a 750 mg x 2 e una dose endovenosa da 400 mg x 2 a 400 mg x 3.

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

Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis (1)

Aerobi Gram-negativi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Anaerobi

Mobiluncus

Altri microrganismi

Chlamydia trachomatis (§)
Chlamydia pneumoniae (§)
Mycoplasma hominis (§)
Mycoplasma pneumoniae (§)

SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis (§)
Staphylococcus spp.(2)*

Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia+*
*Campylobacter spp.+**
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaerobi

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Aerobi Gram-positivi

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobi Gram-negativi

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi

Eccetto quelli sopracitati

Altri microrganismi

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* 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

(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 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 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 imm modificata 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	
	Urine	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 secrezione transintestinale attiva e a metabolismo. 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 Cmax e l'AUC non sono risultate dipendenti dall'età (oltre l'anno di età). Non si è osservato un incremento apprezzabile nella Cmax e nell'AUC in seguito a somministrazioni multiple (10 mg/kg 3 volte al giorno).

In 10 bambini con grave sepsi, la Cmax 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 tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo

cellulosa microcristallina
carbrossimetilamido sodico (tipo A)
povidone 25000
silice colloidale anidra
acido stearico
magnesio stearato
croscarmellosa sodica

Rivestimento:

ipromellosa
macrogol 6000
talco
titanio diossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

CIPROFLOXACINA SANDOZ 250 mg compresse rivestite con film
6, 8, 10, 12, 16, 20 e 100 compresse rivestite con film in blister di PVC/alluminio o PP/alluminio
Confezione ospedaliera: 30, 50 (10 x 5) e 160 compresse rivestite con film.

CIPROFLOXACINA SANDOZ 500 mg compresse rivestite con film
3, 6, 10, 12, 16, 20, 50 (10 x 5) e 100 compresse rivestite con film in blister PVC/ alluminio o PP/ alluminio
Confezione ospedaliera: 30, 100, 120 e 160 compresse rivestite con film.

CIPROFLOXACINA SANDOZ 750 mg compresse rivestite con film
10, 12, 16, 20 e 100 compresse rivestite con film in blister PVC/ alluminio o PP/alluminio
Confezione ospedaliera: 30, 50 (10 x 5) e 160 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione speciale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SANDOZ SPA
Largo U. Boccioni, 1
21040 Origgio (VA)

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

“250 mg compresse rivestite con film”, 6 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464017

“250 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464029

“250 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464031

“250 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464043

“250 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464056

“250 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464068

“250 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464070

“250 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464082

“500 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464094

“500 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464106

“500 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464118

“500 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464120

“500 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464132

“500 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464144

“500 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464157

“500 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464169

“500 mg compresse rivestite con film”, 120 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464171

“500 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PVC/AL conf. ospedaliera
AIC n. 037464183

“750 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464195

“750 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464207

“750 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464219

“750 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464221

“750 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464233

“750 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PVC/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464245

“250 mg compresse rivestite con film”, 6 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464258

“250 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464260

“250 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464272

“250 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464284

“250 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464296

“250 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464308

“250 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464310

“250 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464322

“500 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464334

“500 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464346

“500 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464359

“500 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464361

“500 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464373

“500 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464385

“500 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464397

“500 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464409

“500 mg compresse rivestite con film”, 120 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464411

“500 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464423

“750 mg compresse rivestite con film”, 10 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464435

“750 mg compresse rivestite con film”, 20 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464447

“750 mg compresse rivestite con film”, 100 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464450

“750 mg compresse rivestite con film”, 30 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464462

“750 mg compresse rivestite con film”, 50 (10x5) compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464474

“750 mg compresse rivestite con film”, 160 compresse in blister PP/Al conf. ospedaliera
AIC n. 037464486

“750 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464498

“250 mg compresse rivestite con film”, 8 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464500

“250 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464512

“750 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PVC/Al
AIC n. 037464524

“250 mg compresse rivestite con film”, 8 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464536

“250 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464548

“750 mg compresse rivestite con film”, 16 compresse in blister PP/Al
AIC n. 037464551

“750 mg compresse rivestite con film”, 12 compresse in blister PP/AL
AIC n. 037464563

“500 mg compresse rivestite con film”, 3 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 037464575

“500 mg compresse rivestite con film”, 6 compresse in blister PVC/AL
AIC n. 037464587

“500 mg compresse rivestite con film”, 3 compresse in blister PP/AL
AIC n. 037464599

“500 mg compresse rivestite con film”, 6 compresse in blister PP/AL
AIC n. 037464601

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

23 Marzo 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO