

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciprofloxacina Krka 250 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita contiene 291,0 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato corrispondente a 250 mg di ciprofloxacina.

Ciprofloxacina Krka 500 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita contiene 582,0 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato corrispondente a 500 mg di ciprofloxacina.

Ciprofloxacina Krka 750 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita contiene 873,0 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato corrispondente a 750 mg di ciprofloxacina.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Ciprofloxacina Krka 250 mg compresse rivestite con film

Le compresse da 250 mg sono bianche, rotonde, rivestite, lisce da un lato, con una linea di divisione sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ciprofloxacina Krka 500 mg compresse rivestite con film

Le compresse da 500 mg sono bianche, ovali, rivestite, lisce da un lato, con una linea di divisione sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ciprofloxacina Krka 750 mg compresse rivestite con film

Le compresse da 750 mg sono bianche, ovali, rivestite, con una linea di divisione su entrambi i lati.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Krka 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 acute di broncopneumopatia cronica ostruttiva.
Nelle esacerbazioni acute della broncopneumopatia cronica ostruttiva Ciprofloxacina Krka deve essere usato solo quando si ritiene inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni.
infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
cistite acuta non complicata.
Nella cistite acuta non complicata la ciprofloxacina deve essere utilizzata solo quando si ritiene inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici che sono comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni.
pielonefrite acuta
infezioni complicate del tratto urinario
prostatite batterica
- Infezioni del tratto genitale
- Uretrite e cervicite gonococciche dovute a sensibilità a *Neisseria gonorrhoeae*
- Epididimo-orchite, compresi i casi dovuti a sensibilità a *Neisseria gonorrhoeae*
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi dovuti a sensibilità a *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 deve essere utilizzata nel trattamento dei pazienti neutropenici con febbre sospetta di essere dovuta ad una infezione batterica.

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta
- 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 posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo.

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

batteriologico.

Il trattamento 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	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	
	Cistite complicata, pielonefrite acuta	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intra-addominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del	500 mg due volte al giorno	1 giorno

	viaggiatore grave		
	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 sospetta di essere dovuta ad 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> .		1 x 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 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)
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/mg 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 farmaco deve iniziare il più presto	da 10 mg/mg 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>

possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Anziani

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

Pazienti con compromissione renale

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 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

Compromissione epatica

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 liquido, senza masticarle. 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 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, cervicite gonococciche, epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. Pertanto la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento di uretrite o cervicite gonococciche solo se può essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina.

Per le epididimo-orchiti e le malattie infiammatorie pelviche, la ciprofloxacina empirica deve essere considerata solo in combinazione con un altro antibatterico appropriato (ad es. 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 di *Escherichia coli* – il patogeno più comunemente 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 locale della resistenza di *Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

È prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che deve essere utilizzata nelle donne in premenopausa con cistiti non complicate, sia associata ad una efficacia inferiore rispetto alla durata del trattamento più lunga. Questo è da prendere in considerazione per quanto riguarda l'aumento del livello di resistenza 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 della ciprofloxacina.

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

Tendinite e rottura dei tendini

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). I corticosteroidi non devono essere usati in presenza di segni di tendinopatia.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.8).

Aneurisma aortico e dissezione

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 (per es. 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.

Disturbi della vista

Se la vista si compromette o si sperimenta qualche problema agli occhi, un oculista deve essere immediatamente consultato.

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 non convulsivo. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni.

Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni suicidarie/pensieri suicidari, culminanti nel tentato o nel riuscito suicidio. Qualora si verificassero questi casi, interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

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

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.

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).

Patologie cardiache

Prestare particolare attenzione quando si somministrano fluorochinoloni, compresa ciprofloxacina, a pazienti con fattori di rischio noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT, come ad esempio:

sindrome congenita del QT lungo

uso concomitante di farmaci noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio, antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)

squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio, ipopotassiemia, ipomagnesiemia, ipocalcemia)

patologia cardiaca (ad esempio, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)
I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai farmaci che prolungano il QTc. Pertanto, si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina, in queste popolazioni. (vedere paragrafo 4.2 Anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

Disglicemia

Come per altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, incluse 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

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.

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.

Insufficienza renale

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

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 concomitaneamente. 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).

Metotressato

L'uso concomitante della ciprofloxacina con il metotressato 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.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT

Analogamente ad altri fluorochinoloni, ciprofloxacina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti che ricevono farmaci noti per il loro effetto di prolungamento dell'intervallo QT (ad esempio, antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere sezione 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 o carbonato di lantano), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 -2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H2 antagonisti.

Alimenti e latticini

Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, deve essere evitata la somministrazione concomitante a digiuno di ciprofloxacina con latte, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina 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.

Metotressato

Il trasporto tubulare renale del metotressato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotressato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotressato. 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, 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 rapporto normalizzato internazionale (*international normalized ratio* - INR). 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, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione).

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 co-somministrazione 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 co-somministrazione 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, come forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo dell'agomelatina con conseguente aumento di 60 volte l'esposizione ad agomelatina. Anche se non sono disponibili dati clinici di una possibile interazione con ciprofloxacina, un inibitore moderato del CYP450 1A2, effetti simili si possono prevedere nella somministrazione concomitante ('citocromo P450' nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Zolpidem

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il 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	
Patologie endocrine					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 psicomotoria/agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni suicidarie/pensieri suicidari o tentato o riuscito	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni suicidarie/pensieri suicidari o tentato o riuscito suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania Ipomania

			suicidio (vedere paragrafo 4.4). Allucinazioni		
Patologie del Sistema Nervoso*		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (compreso stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Eemicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumore cerebrale	Neuropatia periferica, 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 (segnalati principalmente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), QT prolungato nell'EKG (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	Diarrea associata ad antibiotico inclusa colite pseudomembranosa (molto raramente con possibile esito fatale) (vedi paragrafo 4.4)	Pancreatite	
Patologie epatobiliari		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione e 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) Necrosi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (<i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> – AGEP), Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	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 e 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 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).

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 <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 senso di instabilità, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, ad esempio svuotamento ventricolare seguito da carbone medicinale, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le 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, deve essere instaurato un trattamento sintomatico. Occorre eseguire un monitoraggio ECG, a causa del possibile prolungamento dell'intervallo QT.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici per uso sistemico, 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.

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

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

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.1</i>	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
Aerobi Gram-positivi
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobi Gram-negativi
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
Anaerobi
<i>Mobiluncus</i>
Altri microorganismi
<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
Aerobi Gram-positivi
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$))
<i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
Aerobi Gram-negativi
<i>Acinetobacter baumannii</i> +
<i>Burkholderia cepacia</i> +*
<i>Campylobacter</i> spp.+*
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *

<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
Anaerobi
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
Organismi intrinsecamente resistenti
Aerobi Gram-positivi
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobi Gram-negativi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi
<i>Eccetto quelli sopracitati</i>
Altri microrganismi
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti. (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità 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 <i>S. aureus</i> 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.</p>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

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

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine plasmatiche è basso (20-30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario, pari a 2-3 L/kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto biotico), 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 e, in minor misura, per via fecale.

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

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione Orale	
	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 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 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 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 causato provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Croscarmellosa sodica
Silice colloidale anidra
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Povidone K-25
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Propilene glicole
Talco
Titanio diossido (E 171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in PVC-PVDC/Al

250 mg

Confezioni da 10, 20, 30 o 100 compresse rivestite (1, 2, 3 o 10 blister da 10 compresse rivestite).
Confezione ospedaliera con 50 compresse rivestite (10 blister da 5 compresse rivestite)

500 mg

Confezioni da 6, 10, 20, 30 o 100 compresse rivestite (1, 2, 3 o 10 blister da 10 compresse rivestite).
Confezione ospedaliera con 50 compresse rivestite (10 blister da 5 compresse rivestite)

750 mg

Confezioni da 10, 12, 20, 30 o 100 compresse rivestite (1, 2, 3 o 10 blister da 10 compresse rivestite).
Confezione ospedaliera con 50 compresse rivestite (10 blister da 5 compresse rivestite)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ciprofloxacina Krka 250 mg compresse rivestite con film

10 compresse – AIC: 037695018

20 compresse – AIC: 037695020

30 compresse – AIC: 037695032

100 compresse – AIC: 037695044

50 compresse (confezione ospedaliera) – AIC: 037695057

Ciprofloxacina Krka 500 mg compresse rivestite con film

6 compresse – AIC: 037695160

10 compresse – AIC: 037695069

20 compresse – AIC: 037695071

30 compresse – AIC: 037695083

100 compresse – AIC: 037695095

50 compresse (confezione ospedaliera) – AIC: 037695107

Ciprofloxacina Krka 750 mg compresse rivestite con film

10 compresse – AIC: 037695119

12 compresse – AIC: 037695172

20 compresse – AIC: 037695121

30 compresse – AIC: 037695133

100 compresse – AIC: 037695145

50 compresse (confezione ospedaliera) – AIC: 037695158

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15/03/2007

Data del rinnovo più recente: 30/12/2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO