

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina ABC 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 291 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 250 mg di ciprofloxacina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina ABC 250 mg compresse rivestite con film è indicato 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.

Devono essere seguite le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nella esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
 - infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Esacerbazione di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
 - Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
 - Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Prostatite batterica
 - Infezioni dell'apparato genitale
 - Uretrite e cervicite gonococciche dovuta a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
 - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infezioni del tratto 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
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari 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

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 | Esacerbazione acuta 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 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 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 dovute a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di <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 grave | 500 mg due volte al giorno | 1 giorno |
| | Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 | 500 mg due volte al giorno | 5 giorni |
| | Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | Febbre tifoide | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | da 5 a 14 giorni |
| Infezioni della cute e dei tessuti molli | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | da 7 a 14 giorni | |
| Infezioni ossee ed articolari | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | massimo 3 mesi | |
| Pazienti neutropenici con febbre sospettata di essere causata da una infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali. | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica | |
| 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 | 500 mg due volte al giorno | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> | |

| | | |
|---|--|--|
| cl clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il piú presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | | |
|---|--|--|

Bambini e adolescenti

| 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 farmaco deve iniziare il piú presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose. | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose. | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

| Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m²] | Creatinina Sierica [µmol/L] | Dose Orale [mg] |
|---|--|---|
| > 60 | < 124 | Vedere dosaggio abituale |
| 30 – 60 | 124 - 168 | 250 – 500 mg ogni 12 ore |
| <30 | > 169 | 250 – 500 mg ogni 24 ore |
| Pazienti emodializzati | > 169 | 250 – 500 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi) |
| Pazienti in dialisi peritoneale | > 169 | 250 – 500 mg ogni 24 ore |

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 (vedere 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).

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 stata 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.

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.

Infezioni gravi ed infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

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

Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le 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 sulla base di dati di prevalenza locali. 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.

Bambini e adolescenti

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.

Tendinite e rottura di tendine

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

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

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

Pazienti con miastenia grave

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

Fotosensibilità

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

Convulsioni

È noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.

Sono stati segnalati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Reazioni psichiatriche possono manifestarsi anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni / pensieri suicidari che possono culminare con un tentato suicidio o con un suicidio completo. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

Neuropatia periferica

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

Disturbi cardiaci

Poiché la ciprofloxacina è associata a casi di prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.8), si deve usare cautela nel trattare pazienti a rischio di torsione di punta.

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (p. es. ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc.

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

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

Disglicemia

Come con gli 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.

Ipoglicemia

Come con gli altri chinoloni, l'ipoglicemia è stata riportata più spesso nei pazienti diabetici, prevalentemente nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio del glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Apparato digerente

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

Funzionalità renale compromessa

Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Interazione con test di laboratorio

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

Patologie della vista

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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 lantanio carbonato), 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 latticini, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. latte, yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina potrebbe ridursi.

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario periodicamente (due volte alla settimana) controllare le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C_{max} di duloxetina. Sebbene

non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

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

Lidocaina

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

Clozapina

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

Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, dato che è un forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina con conseguente aumento fino a 60 volte dell'esposizione ad agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici relativi ad una possibile interazione con ciprofloxacina, che invece è un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili dopo somministrazione concomitante ('citocromo P450' nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare la concentrazione di zolpidem nel sangue. Pertanto l'uso concomitante non è raccomandato.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

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

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 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 guida e l'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate con 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 a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia e Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) | | Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4) |
| Disturbi Psichiatrici* | | Iperattività psicomotoria / agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensi) | Mania, ipomania |

| | | | | | |
|--|------------------------------|--|--|--|---|
| | | | <p>onirica</p> <p>Depressione potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)</p> <p>Allucinazioni</p> | <p>eri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)</p> | |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | <p>Cefalea</p> <p>Senso di instabilità</p> <p>Disturbi del sonno</p> <p>Disturbi del gusto</p> | <p>Parestesia e Disestesia</p> <p>Ipoestesia</p> <p>Tremore</p> <p>Convulsioni (incluso status epilepticus) (vedere paragrafo 4.4)</p> <p>Vertigine</p> | <p>Emicrania</p> <p>Alterazione della coordinazione</p> <p>Disturbi della deambulazione</p> <p>Disturbi del nervo olfattivo</p> <p>Iperensione endocranica e pseudotumor cerebri</p> | <p>Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)</p> |
| Patologie dell'Occhio* | | | <p>Disturbi visivi (ad esempio diplopia)</p> | <p>Alterazioni della percezione cromatica</p> | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | <p>Tinnito</p> <p>Perdita dell'udito / Calo dell'udito</p> | | |
| Disturbi cardiaci | | | <p>Tachicardia</p> | | <p>Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).</p> |
| Patologie Vascolari | | | <p>Vasodilatazione</p> <p>Ipotensione</p> <p>Sincope</p> | <p>Vasculite</p> | |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | | <p>Dispnea (compresa l'asma)</p> | | |
| Patologie Gastrointestina | <p>Nausea</p> <p>Diarrea</p> | <p>Vomito</p> <p>Dolori</p> | <p>Diarrea associata ad</p> | <p>Pancreatite</p> | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| li | | gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza | antibioticoterapia inclusa colite pseudomembranosa (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| 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 e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente e pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS (Reazione avversa da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) |
| 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 | Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi | | Incrementi dei valori dei test di coagulazione (INR) in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (SIADH) |

**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 agli 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).*

Pazienti pediatrici

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 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, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

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

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> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 0,5 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| "Breakpoint" non correlati alla specie* | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |

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 |
|---|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2) |

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

Metabolismo

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

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

Eliminazione

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

| | Escrezione di ciprofloxacina (% della dose) | |
|--|---|------|
| | Somministrazione Orale | |
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ -M ₄) | 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.

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di 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

Cellulosa microcristallina (E 460), Amido pregelatinizzato, Crospovidone (E1202), Amido di mais, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato (E572), Titanio diossido (E171), Ipromellosa (E464), Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC opaco e alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

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

CIPROFLOXACINA ABC 250 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC 037929015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina ABC 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 582 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 500 mg di ciprofloxacina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina ABC 500 mg compresse rivestite con film è indicato 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.

Devono essere seguite le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nella esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
 - infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Esacerbazione di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
 - Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
 - Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Prostatite batterica
 - Infezioni dell'apparato genitale
 - Uretrite e cervicite gonococciche dovuta a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
 - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infezioni del tratto 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
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari 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

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 | Esacerbazione acuta 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 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 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 dovute a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di <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 grave | 500 mg due volte al giorno | 1 giorno |
| | Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1 | 500 mg due volte al giorno | 5 giorni |
| | Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | Febbre tifoide | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | da 5 a 14 giorni |
| Infezioni della cute e dei tessuti molli | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | da 7 a 14 giorni | |
| Infezioni ossee ed articolari (a seconda della gravità e del microrganismo) | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | massimo 3 mesi | |
| Pazienti neutropenici con febbre sospettata di essere causata da una infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali. | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase 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 farmaco deve iniziare | 500 mg due volte al giorno | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> | |

| | | |
|--|--|--|
| il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | | |
|--|--|--|

Bambini e adolescenti

| 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 farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose. | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose. | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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 (vedere 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).

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 stata 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.

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.

Infezioni gravi ed infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

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

Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cervicit, 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 sulla base di dati di prevalenza locali. 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.

Bambini e adolescenti

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.

Tendinite e rottura di tendine

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

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

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

Pazienti con miastenia grave

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

Fotosensibilità

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

Convulsioni

È noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.

Sono stati segnalati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Reazioni psichiatriche possono manifestarsi anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni / pensieri suicidari che possono culminare con un tentato suicidio o con un suicidio completo. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

Neuropatia periferica

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

Disturbi cardiaci

Poiché la ciprofloxacina è associata a casi di prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.8), si deve usare cautela nel trattare pazienti a rischio di torsione di punta.

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (p. es. ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc.

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

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

Disglicemia

Come con gli 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.

Ipoglicemia

Come con gli altri chinoloni, l'ipoglicemia è stata riportata più spesso nei pazienti diabetici, prevalentemente nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio del glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Apparato digerente

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

Funzionalità renale compromessa

Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Interazione con test di laboratorio

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

Patologie della vista

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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 lantanio carbonato), 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 latticini, derivati o bevande arricchite con sali minerali (ad es. latte, yogurt o succo d'arancia addizionato di calcio), poiché l'assorbimento della ciprofloxacina potrebbe ridursi.

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario periodicamente (due volte alla settimana) controllare le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

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

Ropinirolo

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

Lidocaina

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

Clozapina

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

Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, dato che è un forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina con conseguente aumento fino a 60 volte dell'esposizione ad agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici relativi ad una possibile interazione con ciprofloxacina, che invece è un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili dopo somministrazione concomitante ('citocromo P450' nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare la concentrazione di zolpidem nel sangue. Pertanto l'uso concomitante non è raccomandato.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

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

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 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 guida e l'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate con 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 a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia e 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 | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio)) | Mania, ipomania |

| | | | | | |
|--|-------------------|---|--|--|--|
| | | | ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso status epilepticus) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali | Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'Occhio* | | | Disturbi visivi (ad esempio diplopia) | Alterazioni della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito | | |
| Disturbi cardiaci | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9). |
| Patologie Vascolari | | | Vasodilatazione Ipotensione Sincope | Vasculite | |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | | Dispnea (compresa l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza | Diarrea associata ad antibioticoterapia inclusa colite pseudomembranosa (molto | Pancreatite | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| | | | raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Patologie Epatobiliari | | Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina | Compromission 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 (potenzialment e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialment e pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS (Reazione avversa da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) |
| Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo* | | Dolore muscoloschelettrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemete 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 | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |

| | | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|
| Sede di Somministrazione* | | | | | |
| Esami Diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi | | Incrementi dei valori dei test di coagulazione (INR) in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (SIADH) |

**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 agli 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).*

Pazienti pediatrici

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 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, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolonic, 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

| Microrganismi | Sensibile | Resistente |
|---|-----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteria</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | $S \leq 0,125 \text{ mg/L}$ | $R > 2 \text{ mg/L}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 0,5 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| "Breakpoint" non correlati alla specie* | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |

5. *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 |
|--|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |
| MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |

| |
|--|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i> |
| <p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. 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.</p> <p>(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 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.

Metabolismo

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

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

Eliminazione

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

| Escrezione di ciprofloxacina (% della dose) | | |
|--|-------------------------------|-------------|
| | Somministrazione Orale | |
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ -M ₄) | 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.

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

In 10 bambini con grave sepsi, la C_{max} era pari a 6,1 mg/L (intervallo 4,6 - 8,3 mg/L), dopo un'infusione endovenosa di un'ora alla dose 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

Cellulosa microcristallina (E460), Amido pregelatinizzato, Crospovidone (E1202), Amido di mais , Silice colloidale anidra, Magnesio stearato (E572), Titanio diossido (E171), Ipromellosa (E464), Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC opaco e alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

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

CIPROFLOXACINA ABC 500 mg compresse rivestite con film – 6 compresse AIC 037929027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina ABC 750 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 873 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 750 mg di ciprofloxacina. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina ABC 750 mg compresse rivestite con film è indicato 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.

Devono essere seguite le linee guida ufficiali sull'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nella esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
 - infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o di bronchiectasie
 - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Esacerbazione di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
 - Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina ABC deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.
 - Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Prostatite batterica
 - Infezioni dell'apparato genitale
 - Uretrite e cervicite gonococciche dovuta a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
 - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infezioni del tratto 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
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari 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

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 | Esacerbazione acuta 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 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 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 dovute a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di <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 sospettata di essere causata da una infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali. | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase 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 farmaco deve iniziare | da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> | |

| | | |
|--|--|--|
| il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | | |
|--|--|--|

Bambini e adolescenti

| 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 farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose. | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose. | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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 (vedere 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).

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 stata 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.

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.

Infezioni gravi ed infezioni miste con presenza di patogeni Gram-positivi ed anaerobi

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

Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cervicitì, 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 sulla base di dati di prevalenza locali. 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.

Bambini e adolescenti

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.

Tendinite e rottura di tendine

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

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

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

Pazienti con miastenia grave

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

Fotosensibilità

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

Convulsioni

È noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva.

Sono stati segnalati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Reazioni psichiatriche possono manifestarsi anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in ideazioni / pensieri suicidari che possono culminare con un tentato suicidio o con un suicidio completo. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

Neuropatia periferica

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

Disturbi cardiaci

Poiché la ciprofloxacina è associata a casi di prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.8), si deve usare cautela nel trattare pazienti a rischio di torsione di punta.

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

- sindrome congenita del QT lungo
- assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (p. es. ipokalemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- i pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc.

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

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

Disglicemia

Come con gli 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.

Ipoglicemia

Come con gli altri chinoloni, l'ipoglicemia è stata riportata più spesso nei pazienti diabetici, prevalentemente nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio del glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Apparato digerente

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

Funzionalità renale compromessa

Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.5).

Interazione con test di laboratorio

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

Patologie della vista

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

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 lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1-2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti.

Alimenti e latticini

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

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera 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 è sconsigliato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario periodicamente (due volte alla settimana) controllare le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (per esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

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

Ropinirolo

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

Lidocaina

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

Clozapina

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

Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che la fluvoxamina, dato che è un forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina con conseguente aumento fino a 60 volte dell'esposizione ad agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici relativi ad una possibile interazione con ciprofloxacina, che invece è un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili dopo somministrazione concomitante ('citocromo P450' nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego")

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare la concentrazione di zolpidem nel sangue. Pertanto l'uso concomitante non è raccomandato.

Farmaci che notoriamente prolungano l'intervallo QT

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

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 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 guida e l'uso di macchine.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate con 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 a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia e 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 | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminante in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio)) | Mania, ipomania |

| | | | | | |
|--|-------------------|---|---|--|--|
| | | | ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio (o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso status epilepticus) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali | Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'Occhio* | | | Disturbi visivi (ad esempio diplopia) | Alterazioni della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito | | |
| Disturbi cardiaci | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente nei pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9). |
| Patologie Vascolari | | | Vasodilatazione Ipotensione Sincope | Vasculite | |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | | Dispnea (compresa l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza | Diarrea associata ad antibioticoterapia inclusa colite pseudomembranosa (molto | Pancreatite | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|--|--|
| | | | raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Patologie Epatobiliari | | Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina | Compromission 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 (potenzialment e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialment e pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) DRESS (Reazione avversa da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici) |
| Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo* | | Dolore muscoloschelettrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemete 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 | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |

| | | | | | |
|----------------------------------|--|---|---|--|--|
| Sede di Somministrazione* | | | | | |
| Esami Diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi | | Incrementi dei valori dei test di coagulazione (INR) in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (SIADH) |

**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 agli 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).*

Pazienti pediatrici

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 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, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio e magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

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

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. 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> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | $S \leq 0,125 \text{ mg/L}$ | $R > 2 \text{ mg/L}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 0,5 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |
| "Breakpoint" non correlati alla specie* | $S \leq 0,5 \text{ mg/L}$ | $R > 1 \text{ mg/L}$ |

5 *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 |
|---|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |

| SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
|--|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> |

| |
|---|
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> |
| MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i> |
| * 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. |

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.

Metabolismo

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

Eliminazione

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

| | Escrezione di ciprofloxacina (% della dose) | |
|--|---|------|
| | Somministrazione Orale | |
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ -M ₄) | 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.

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

In 10 bambini con grave sepsi, la C_{max} era pari a 6,1 mg/L (intervallo 4,6 - 8,3 mg/L), dopo un'infusione endovenosa di un'ora alla dose 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

Cellulosa microcristallina (E460), Amido pregelatinizzato, Crospovidone (E1202), Amido di mais , Silice colloidale anidra, Magnesio stearato (E572), Titanio diossido (E171), Ipromellosa (E464), Macrogol 4000.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC opaco e alluminio

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ABC Farmaceutici S.p.A. – Corso Vittorio Emanuele II, 72 – 10121 Torino

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

CIPROFLOXACINA ABC 750 mg compresse rivestite con film – 12 compresse AIC 037929039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO