

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Accord 250 mg compresse rivestite con film

Ciprofloxacina Accord 500 mg compresse rivestite con film

Ciprofloxacina Accord 750 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

250 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene ciprofloxacina cloridrato pari a 250 mg di ciprofloxacina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Contiene 2,7 mg di lattosio monoidrato

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

500 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene ciprofloxacina cloridrato pari a 500 mg di ciprofloxacina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Contiene 5,4 mg di lattosio monoidrato

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

750 mg:

Ogni compressa rivestita con film contiene ciprofloxacina cloridrato pari a 750 mg di ciprofloxacina.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Contiene 8,2mg di lattosio monoidrato

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

250 mg: Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di 10 mm circa di diametro, biconvessa, rotonda, con 'AM' inciso su di un lato e liscia sull'altro.

500 mg: Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di 17 mm circa di lunghezza e 7,5 mm di larghezza, biconvessa, con bordi smussati, a forma di capsula, con 'CI' inciso su di un lato e liscia sull'altro.

750 mg: Compressa rivestita con film, di colore da bianco a biancastro, di 19 mm circa di lunghezza e 10 mm di larghezza, biconvessa, con bordi smussati, a forma di capsula, con 'CJ' inciso su di un lato e liscia sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina 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.

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

Adulti:

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi

- riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
- infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
- polmonite
- Otite media cronica suppurativa
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale:
 - Uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
 - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae* sensibile
 - Patologia infiammatoria pelvica, inclusi i casi dovuti a *Neisseria gonorrhoeae* sensibile

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

- Infezioni del tratto gastrointestinale (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intra-addominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e trattamento curativo dopo esposizione)

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

Bambini e adolescenti

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

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

Il trattamento di talune infezioni (ad es. la patologia infiammatoria pelvica, le infezioni intra-addominali, le infezioni in pazienti neutropenici e le infezioni ossee e articolari) può richiedere l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati in funzione degli agenti patogeni coinvolti.

Adulti:

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (potenzialmente comprensiva di un trattamento parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica suppurativa	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola da 500 mg	
	Cistite complicata, pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni

	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in circostanze specifiche (ad es. in presenza di ascessi)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e patologia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastrointestinale e infezioni intra-addominali	Diarrea causata da patogeni batterici, inclusa <i>Shigella</i> spp. 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 intra-addominali 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 e articolari	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Massimo 3 mesi
	Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intero periodo della neutropenia
	Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Profilassi e trattamento curativo dopo esposizione all'antrace inalatorio in persone in grado di ricevere un trattamento orale, qualora clinicamente appropriata. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione presunta o accertata.	500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Bambini e adolescenti:

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (potenzialmente comprensiva di un trattamento 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 trattamento curativo dopo esposizione all'antrace inalatorio in persone in grado di ricevere un trattamento orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione presunta o accertata.	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.	Secondo il tipo di infezioni

Anziani:

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

Compromissione renale e/o epatica:

Dosi iniziali e di mantenimento raccomandate per i pazienti con compromissione della funzione renale:

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

Non è necessaria alcuna modifica di dosaggio nei pazienti con compromissione della funzione epatica.

Il dosaggio nei bambini con compromissione della funzione renale e/o epatica non è stata oggetto di studio.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite con un po' di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Se assunte a stomaco vuoto, l'assorbimento del principio attivo è più rapido. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite insieme a prodotti caseari (ad es. latte, yogurt) o con succhi di frutta arricchiti con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

In casi gravi o se il paziente non è in grado di assumere le compresse (ad es. pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina endovenosa, fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1)

Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

Infezioni streptococciche (incluso *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacina non è raccomandata per il trattamento delle infezioni streptococciche per inadeguata 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.

L'epididimo-orchite e la patologia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con un altro agente antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoea* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell'*Escherichia coli* – il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario – 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 singola dose di ciprofloxacina, che può essere usata

nelle cistiti non complicate sia associata ad una 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 intra-addominali

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intra-addominali 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 altri agenti antimicrobici in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

Antrace inalatorio

L'uso nell'uomo si basa su dati di sensibilità *in vitro* e dati sperimentali nell'animale, unitamente a dati limitati sull'uomo. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali inerenti il trattamento dell'antrace.

Popolazione pediatrica

Nell'uso 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.

E' stato dimostrato che la ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati di sicurezza ricavati da uno studio randomizzato in doppio cieco sull'uso della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media = 6,3 anni; medicinali di confronto: n=349, età media = 6,2 anni; intervallo di età = da 1 a 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% dal giorno +42. Ad 1 anno, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco è risultata pari al 9,0% ed al 5,7%, rispettivamente. L'incremento di sospetti casi di artropatia correlata al farmaco nel tempo non è risultato statisticamente significativo tra i due gruppi. Il trattamento deve essere iniziato soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, per la possibilità di effetti indesiderati a carico delle articolazioni e/o dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni bronco polmonari in corso di fibrosi cistica

Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa tra i 5 e i 17 anni. L'esperienza nel trattamento di bambini di età compresa tra 1 e 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 possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sugli esami microbiologici.

Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa tra 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 possono essere usati altri trattamenti, o dopo l'insuccesso

della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica può giustificare l'utilizzo della ciprofloxacina.

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

Ipersensibilità

Reazioni allergiche e di ipersensibilità, comprese l'anafilassi e le reazioni anafilattoidi, possono verificarsi dopo una dose singola (vedere paragrafo 4.8) e possono mettere il paziente in pericolo di vita. Con reazioni di questo tipo, si deve interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed è richiesto un trattamento medico adeguato.

Sistema muscoloscheletrico

Di norma la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con un'anamnesi di patologia/disturbo dei tendini correlati al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in casi molto rari, 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, particolarmente in caso di fallimento della terapia standard o di resistenza batterica, qualora i dati microbiologici possono giustificare l'impiego della ciprofloxacina.

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine d'Achille), talvolta bilaterale, già entro le prime 48 ore di trattamento. L'infiammazione e le rotture dei tendini possono verificarsi anche fino a diversi mesi dopo la sospensione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa di qualsiasi segno di tendinite (ad es. edema doloroso, infiammazione) il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto. È necessario tenere l'arto interessato a riposo.

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

Fotosensibilità

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

Sistema nervoso centrale:

È noto che, come altri chinoloni, la ciprofloxacina provoca convulsioni o abbassa la soglia convulsiva. Sono stati riferiti casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con disturbi del SNC che possono essere predisposti a convulsioni. Se compaiono le convulsioni, il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8). Reazioni psichiatriche possono comparire anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In rari casi, la depressione o la psicosi possono progredire fino a pensieri/ideazione suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. In questi casi deve essere sospeso il trattamento con ciprofloxacina.

In pazienti trattati con ciprofloxacina sono stati segnalati casi di polineuropatia (basati su sintomi neurologici, quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in combinazione). La ciprofloxacina deve essere sospesa in pazienti con sintomi di

neuropatia, tra cui dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Si deve usare cautela quando si usano fluorochinoloni, inclusa ciprofloxacina, in pazienti con noti fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT, come, ad esempio:

- sindrome congenita dell'intervallo QT allungato
- uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibri elettrolitici non compensati (ad es. ipokaliemia, ipomagnesemia)
- patologie cardiache (ad es. insufficienza cardiaca, infarto miocardico, bradicardia)

I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Di conseguenza, in queste popolazioni, si deve prestare cautela quando si usano i fluorochinoloni, inclusa ciprofloxacina.

(Vedere paragrafo 4.2 Anziani, e paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

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 gastrointestinale

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

Apparato renale ed urinario

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 deve essere evitata un'eccessiva alcalinità delle urine.

Compromissione della funzione renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta principalmente in forma immodificata per via renale, è necessario aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione della funzione renale, come descritto nel paragrafo 4.2, per evitare un aumento delle reazioni avverse al farmaco per accumulo di ciprofloxacina.

Apparato epatobiliare

Con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica e di insufficienza epatica pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.8). In caso di segni e sintomi di patologia epatica (quali anoressia, itterizia, urine scure, prurito o addome indolenzito), il trattamento deve essere interrotto.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Con ciprofloxacina sono stati segnalati casi di reazioni emolitiche in pazienti affetti da deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che non si consideri che il potenziale beneficio superi il possibile rischio. In questo caso, deve essere monitorata la potenziale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o successivamente al trattamento con ciprofloxacina, possono essere isolati i batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, con o senza superinfezione clinicamente apparente. Durante periodi estesi di trattamento e quando si trattano infezioni ospedaliere e/o infezioni causate dalle specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas* può esserci particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 causando così un aumento nelle concentrazioni sieriche di sostanze somministrate in concomitanza e metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina e duloxetina, agomelatina). E' controindicata la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza con ciprofloxacina devono essere attentamente monitorati per eventuali segni clinici di sovradosaggio, e può essere necessario determinare le concentrazioni sieriche (ad es. di teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

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

Interazione con i test

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

Questo medicinale contiene lattosio monoidrato.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Disturbi visivi

Se la visione risulta compromessa o si verificano altri effetti agli occhi, un oculista deve essere immediatamente consultato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT Come altri fluorochinoloni, la ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad es. antiaritmici della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4).

Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e di farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer), sucralfato od antiacidi, e formulazioni altamente tamponate (ad es. compresse di didanosina), 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 H₂antagonisti.

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

Probenecid:

Il probenecid interferisce con l'escrezione renale della ciprofloxacina. La somministrazione concomitante di probenecid e ciprofloxacina 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 osservati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

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

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

La tizanidina non deve essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani, si è osservato un incremento nella concentrazione sierica della tizanidina (incremento della C_{max} di 7 volte, intervallo da 4 a 21 volte; incremento dell'AUC di 10 volte, intervallo da 6 a 24 volte) 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 essere inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione plasmatica di teofillina. Questo può dar luogo alla comparsa di effetti indesiderati teofillina-indotti che, in casi rari, possono mettere il paziente in pericolo di vita o risultare fatali. Durante la somministrazione concomitante di teofillina, devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche e la dose di teofillina deve essere adeguatamente ridotta (vedere paragrafo 4.4).

Altri derivati della xantina

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina (oxpentifillina), è stato osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche di questi derivati della xantina.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e fenitoina può dar luogo ad un incremento o ad una riduzione dei livelli sierici di fenitoina; si raccomanda pertanto di monitorare i livelli sierici del medicinale.

Ciclosporina

Quando si somministrano contemporaneamente ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina si osserva un incremento transitorio della concentrazione di creatinina plasmatica. Pertanto, in questi pazienti le concentrazioni di creatinina plasmatica devono essere controllate regolarmente (2 volte alla settimana).

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 da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e immediatamente dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (ad es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione).

Glibenclamide

In casi particolari, la somministrazione concomitante di ciprofloxacina e di medicinali contenenti glibenclamide può aumentare l'azione della glibenclamide (ipoglicemia).

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima 1A2 del CYP450, come la fluvoxamina, può provocare un aumento dell'AUC e della C_{max} della 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, provoca un incremento della C_{max} e dell'AUC del ropinirolo del 60% e dell'84%, rispettivamente. Si raccomanda di monitorare l'insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattare opportunamente il dosaggio durante e immediatamente dopo la somministrazione concomitante con ciprofloxacina (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 1A2 del CYP450, 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 indesiderati 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-desmetilclozapina, rispettivamente, del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare il paziente e di adattare opportunamente il dosaggio della clozapina durante e immediatamente dopo la somministrazione concomitante con ciprofloxacina (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 l'AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto si deve prestare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, tenendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, in qualità di forte inibitore del CYP450 isoenzima 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina con conseguente esposizione all'agomelatina di 60 volte maggiore. Anche se non sono disponibili dati clinici per una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP450 1A2, si possono prevedere effetti simili durante una concomitante somministrazione (vedere 'citocromo P450' nel paragrafo 'Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso').

Zolpidem

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina nelle donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi sugli animali non hanno dimostrato effetti dannosi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. Negli animali esposti ai chinoloni in età giovanile e nel periodo prenatale, sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa danneggiare la cartilagine articolare nell'organismo umano non ancora sviluppato o nel feto (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Ciprofloxacina Accord in gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. A causa del possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere utilizzata durante l'allattamento.

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

A causa dei suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione in maniera tale da compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) più comunemente segnalate sono nausea e diarrea. Le ADR segnalate con ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post marketing sono elencate di seguito, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni ed infestazioni		Superinfezioni micotiche			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione allergica Edema allergico/angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione simil-malattia da siero	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Anoressia	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi psichiatrici		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni suicidarie/ pensieri o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni suicidarie / pensieri suicidari o tentativi di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, ipomania

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigini	Emicrania Alterazioni e della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumore cerebri	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio			Disturbi della vista (ad es. diplopia)	Alterazioni e della percezione cromatica	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			Tinnito Perdita dell'udito/ alterazione dell'udito		

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta (riferite soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea (compresa asma)		
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata a terapia antibiotica (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie epatobiliari		Incremento dei livelli delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (che evolve molto raramente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS)

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
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 di Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e urinarie		Compromissione 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)		

Classificazioni e per sistemi ed organi	Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)	Non comune (da $\geq 1/1000$ a $<1/100$)	Raro (da $\geq 1/10.000$ a $<1/1000$)	Molto raro ($<1/10.000$)	Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Esami diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina nel sangue	Incremento dell'amilasi		Incremento del rapporto standardizzato internazionale (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

Pazienti pediatrici

L'incidenza di artropatia, menzionata sopra, si riferisce a dati raccolti negli studi negli adulti. 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 direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

È stato riferito che un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. È stato riferito che un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta.

I sintomi del sovradosaggio consistono in capogiri, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure d'emergenza, ad es. svuotamento ventricolare seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di monitorare la funzione renale, incluso il pH urinario, se necessario, acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Si devono mantenere i pazienti ben idratati. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono in teoria ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Soltanto una quantità ridotta di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

Nel caso di sovradosaggio, deve essere implementato un trattamento sintomatico. A causa della possibilità di prolungamento dell'intervallo QT è necessario effettuare il monitoraggio dell'ECG.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni Codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

L'azione battericida della ciprofloxacina, in quanto agente antibatterico fluorochinolonico, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi di tipo 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, permutazioni 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. Singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, ma mutazioni multiple generalmente danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe.

Impermeabilità e/o meccanismi di resistenza della pompa di efflusso al principio attivo 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 ogni principio attivo. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, come le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso possono influenzare sulla 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	Sensibili	Resistenti
<i>Enterobacteriaceae</i>	S \leq 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas spp</i>	S \leq 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter spp</i>	S \leq 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S \leq 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae e Moraxella catarrhalis</i>	S \leq 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S \leq 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S \leq 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Breakpoint non correlati alla specie*	S \leq 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo ed 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 dell'agente per lo meno in certi tipi di infezioni.

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
Microrganismi aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Microrganismi 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>Hemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp.

<i>Yersinia pestis</i>
<u>Microrganismi anaerobi</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA
<u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

Microrganismi anaerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii +

Burkholderia cepacia +*

Campylobacter spp. + *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Microrganismi anaerobi

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ORGANISMI DI PER SÉ RESISTENTI

Microrganismi aerobi Gram-positivi

Actinomyces

Enteroccus faecium

Listeria monocytogenes

<p><u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Microrganismi anaerobi</u></p> <p>Eccetto quelli sopraccitati</p>
<p><u>Altri microrganismi</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<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 dell'Unione Europea</p> <p>(S): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi sperimentali in animali infetti da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici iniziati precocemente dopo l'esposizione impediscono l'insorgenza della patologia 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 raccomandato principalmente sulla base di dati di sensibilità <i>in vitro</i> e di dati sperimentali negli animali, assieme a qualche dato limitato sull'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 di 20-50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è in genere più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Dosi single di 100-750 mg hanno dato luogo a concentrazioni sieriche massime (C_{max}) dose-dipendenti comprese tra 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 a 70-80% circa.

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, 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 misura minore, per via fecale. L'emivita di eliminazione dal siero in soggetti con funzionalità renale normale è di circa 4-7 ore.

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

La clearance renale è compresa tra 180 e 300 ml/kg/h e la clearance corporea totale è 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 trans-intestinale attiva e al 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 somministrazione multiple (10 mg/kg tre 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 di età compresa tra 1 e 5 anni era pari a 7,2 mg/l (intervallo 4,7 – 11,8 mg/l). I valori di AUC erano, nei rispettivi gruppi di età, 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 a dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno o tossicità della riproduzione.

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 o fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori della girasi.

Tollerabilità articolare:

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Croscarmellosa sodica

Cellulosa microcristallina

Povidone

Magnesio stearato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Lattosio monoidrato

Titanio diossido (E 171)

Macrogol

Sodio citrato diidrato (E331 iii)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciprofloxacina 250mg / 500 mg / 750 mg compresse rivestite con film sono confezionate in blister in PVC/Alluminio.

Dimensioni delle confezioni: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 50 e 100 compresse in blister.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow HA1 4HF, Middlesex, Regno Unito

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

041019011 – 250 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/Alu
041019023 – 250 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/Alu
041019035 – 250 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Alu
041019047 – 250 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/Alu
041019050 – 250 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Alu
041019062 – 250 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/Alu
041019074 – 250 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/Alu
041019086 – 500 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/Alu
041019098 – 500 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/Alu
041019100 – 500 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Alu
041019112 – 500 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/Alu
041019124 – 500 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Alu
041019136 – 500 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/Alu
041019148 – 500 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/Alu
041019151 – 750 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/Alu
041019163 – 750 mg compresse rivestite con film, 14 compresse in blister PVC/Alu
041019175 – 750 mg compresse rivestite con film, 20 compresse in blister PVC/Alu
041019187 – 750 mg compresse rivestite con film, 28 compresse in blister PVC/Alu
041019199 – 750 mg compresse rivestite con film, 30 compresse in blister PVC/Alu
041019201 – 750 mg compresse rivestite con film, 50 compresse in blister PVC/Alu
041019213 – 750 mg compresse rivestite con film, 100 compresse in blister PVC/Alu
041019225 – 250 mg compresse rivestite con film, 6 compresse in blister PVC/Alu
041019237 – 500 mg compresse rivestite con film, 6 compresse in blister PVC/Alu

041019249 – 750 mg compresse rivestite con film, 6 compresse in blister PVC/Alu
041019252 – 750 mg compresse rivestite con film, 12 compresse in blister PVC/Alu
041019264 – 500 mg compresse rivestite con film, 12 compresse in blister PVC/Alu
041019276 – 250 mg compresse rivestite con film, 12 compresse in blister PVC/Alu
041019288 – 250 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/Alu
041019290 – 500 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/Alu
041019302 – 750 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/Alu

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 4 Settembre 2012

Data del rinnovo più recente:

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO