

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).
Ogni compressa rivestita con film contiene 500 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).
Ogni compressa rivestita con film contiene 750 mg di ciprofloxacina (come cloridrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Ciprofloxacina Aurobindo 250 mg compresse rivestite con film

Compresse da bianche a quasi bianche, di forma rotonda (diametro 11,1 mm), rivestite con film, con linea di incisione da un lato e con impresso "F" e "23" con una linea di incisione sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Ciprofloxacina Aurobindo 500 mg compresse rivestite con film

Compresse da bianche a quasi bianche, a forma di capsula, rivestite con film, con linea di incisione da un lato e con impresso "F22" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali. La dimensione è 18,2 mm x 8,1 mm.

Ciprofloxacina Aurobindo 750 mg compresse rivestite con film

Compresse da bianche a quasi bianche, a forma di capsula, rivestite con film, con impresso "C" su un lato e "93" sull'altro lato. La dimensione è 22,3 mm x 8,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - polmonite
 - infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate del tratto urinario
- Prostatite batterica
- Infezioni del tratto genitale:
 - uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*

- malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni ossee ed articolari
- “Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*”
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

Ciprofloxacina può essere usata in pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad una infezione batterica.

Nelle **riacutizzazioni della broncopneumopatia cronica ostruttiva**, Ciprofloxacina Aurobindo deve essere utilizzata solo quando si ritiene inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni.

Con **cistite acuta non complicata**, Ciprofloxacina Aurobindo deve essere utilizzata solo quando si ritiene inappropriato l'uso di altri agenti antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni.

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).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

Il trattamento di 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 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 vie respiratorie superiori | Esacerbazione acuta della 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) | Cistite non complicata | Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg | | |
| | Cistite complicata, pielonefrite non complicata | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Pielonefrite complicata | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso) |
| | Prostatite | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 2-4 settimane (acuta) a 4-6 settimane (cronica) |
| Infezioni dell'apparato genitale | Uretrite e cervicite gonococciche | 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 14 giorni |
| Infezioni del tratto gastroenterico ed infezioni intraddominali | Diarrea di origine batterica, anche causata da <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 intraddominali dovute a batteri Gram-negativi | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg tre 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 di sospetta | | Da 500 mg due volte | La terapia deve |

| | | |
|---|--|--|
| origine d'infezione batterica. Ciprofloxacina deve essere somministrata con uno o più agenti antibatterici adeguati/o in conformità alle linee guida ufficiali. | al giorno a 750 mg due volte al giorno | proseguire per l'intera durata della neutropenia |
| 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 il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta. | 500 mg due volte al giorno | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |

Popolazione pediatrica

| Indicazione | 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 |

Pazienti anziani

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

Pazienti con compromissione renale ed epatica

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

| Clearance della creatinina [mL/min/1,73 m²] | Creatinina sierica [µmol/L] | Dose orale [mg] |
|---|------------------------------------|--|
| > 60 | < 124 | Vedere dosaggio abituale |
| 30-60 | Da 124 a 168 | 250-500 mg ogni 12 h |
| <30 | > 169 | 250-500 mg ogni 24 h |
| Pazienti emodializzati | > 169 | 250-500 mg ogni 24 h (dopo la dialisi) |

| | | |
|---------------------------------|-------|----------------------|
| Pazienti in dialisi peritoneale | > 169 | 250-500 mg ogni 24 h |
|---------------------------------|-------|----------------------|

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

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. Se assunte a stomaco vuoto, il principio attivo viene assorbito più rapidamente.

Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a prodotti lattiero-caseari (ad es. latte, yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che hanno manifestato gravi reazioni avverse in passato, quando hanno utilizzato prodotti contenenti un chinolone o un fluorochinolone (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato solo in assenza di opzioni alternative di trattamento e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Reazioni avverse gravi, prolungate, invalidanti e potenzialmente irreversibili

In pazienti che ricevono chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dalla loro età e dai fattori di rischio pre-esistenti, sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni avverse al farmaco prolungate (della durata di mesi o anni), invalidanti e potenzialmente irreversibili, che colpiscono sistemi diversi, a volte multipli, del corpo (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensoriale).

La ciprofloxacina deve essere sospesa immediatamente al primo segno o sintomo di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di contattare il medico per ricevere consiglio.

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.

Pertanto, per il trattamento delle uretriti gonococciche o delle cerviciti la ciprofloxacina deve essere somministrata solo dopo che sia stata esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina.

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 possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell'*Escherichia coli* – il più comune patogeno coinvolto nelle [infezioni del tratto urinario](#) – ai fluorochinoloni, varia in tutta l'Unione Europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza di resistenze locali dell'*Escherichia coli* ai chinoloni.

È prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere usata nelle [cistiti](#) non complicate in donne in pre-menopausa, sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto al trattamento di più lunga durata. Questo è tanto più da prendere in considerazione a causa del livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

Infezioni intraddominali

Sono disponibili dati limitati sull'efficacia della ciprofloxacina nel trattamento delle infezioni intraddominali post-chirurgiche.

Diarrea del viaggiatore

La scelta della ciprofloxacina deve tenere conto delle informazioni sulla resistenza alla ciprofloxacina dei patogeni rilevanti nei paesi visitati.

Infezioni ossee ed articolari

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione con un altro agente antimicrobico, in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

Antrace inalatorio

L'impiego nell'uomo si basa su dati di sensibilità *in vitro* e dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

Popolazione pediatrica

Nell'impiego di ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti è necessario attenersi alle linee guida ufficiali. Il trattamento con ciprofloxacina deve essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.

La ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati di sicurezza ricavati da uno studio randomizzato in doppio cieco, sull'uso della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media = 6,3 anni; farmaci di confronto: n=349, età media = 6,2 anni; intervallo di età = 1-17 anni), hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (desunta da segni clinici e sintomi articolari) del 7,2% e 4,6% al giorno +42. Ad un anno, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'incremento d'incidenza nel tempo non è risultato statisticamente significativo fra i 2 gruppi. Il trattamento deve essere iniziato dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio, per la possibilità di eventi avversi a carico delle articolazioni e dei tessuti circostanti (vedere paragrafo 4.8).

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

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

Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Altre particolari infezioni gravi

Altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rischio-beneficio, quando non possano essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso 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. Qualora si verificano tali reazioni, è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

Apparato muscoloscheletrico

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

Tendinite e rottura del tendine

Tendinite e rottura del tendine (in particolare ma non limitato al tendine di Achille), a volte bilaterale, possono verificarsi già entro 48 ore dall'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono stati segnalati fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura del tendine è aumentato nei pazienti più anziani, nei pazienti con insufficienza renale, nei pazienti con trapianto di organi solidi e in quelli trattati in concomitanza con i corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

Al primo segno di tendinite (ad es. gonfiore doloroso, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo. L'arto interessato deve essere trattato in modo appropriato (ad es. immobilizzazione). I corticosteroidi non dovrebbero essere usati se si presentano segni di tendinopatia.

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

Disturbi della vista

Se la visione diventa compromessa o si verificano altri effetti agli occhi, si deve contattare immediatamente un oculista.

Fotosensibilità

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

Sistema Nervoso Centrale

È noto che la ciprofloxacina, come gli altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati segnalati casi di stati epilettici. 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). Possono manifestarsi reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, la depressione o la psicosi possono progredire fino a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza, la ciprofloxacina deve essere interrotta.

Neuropatia periferica

Casi di polineuropatia sensoriale o sensomotoria con conseguente parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza sono stati riportati in pazienti in trattamento con chinoloni e fluorochinoloni. I pazienti in

terapia con ciprofloxacina devono essere avvisati di informare il proprio medico prima di continuare il trattamento, nel caso in cui sviluppino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza al fine di prevenire lo sviluppo di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- uso concomitante di farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokaliemia, 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni di pazienti (vedere ai paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9).

Disglicemia

Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, compresa sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia, più spesso nei pazienti diabetici in trattamento con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide) o con insulina. Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Nei pazienti diabetici, un attento monitoraggio della glicemia è raccomandato (vedere paragrafo 4.8).

Apparato gastrointestinale

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

Reni 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), il trattamento deve essere interrotto.

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, duloxetine, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

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

Interazione con test di laboratorio

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

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta dopo l'assunzione di fluorochinoloni, specialmente nella popolazione anziana.

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota).

In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e integratori 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.

Cibo e prodotti lattiero-caseari

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 prodotti

lattiero-caseari 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 somministrazione contemporanea 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 riscontrati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo comporta una lieve riduzione dei parametri C_{max} e AUC della ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Agomelatina

In studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, un forte inibitore dell'isoenzima CYP4501A2, inibisce marcatamente il metabolismo dell'agomelatina portando ad un aumento di 60 volte dell'esposizione all'agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su possibili interazioni con la ciprofloxacina, un inibitore moderato del CYP450 1A2, effetti simili possono essere attesi con la somministrazione concomitante (vedere 'Citocromo P450' al paragrafo 4.4).

Tizanidina

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

Metotrexato

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

Teofillina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e teofillina può causare un aumento indesiderato della concentrazione plasmatica di quest'ultima e, di conseguenza, la comparsa di effetti indesiderati teofillina-indotti che, raramente, possono essere pericolosi per la vita o fatali. Durante la terapia in associazione, si dovrà controllare la teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (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 dare luogo ad una diminuzione o ad un incremento dei livelli sierici di fenitoina in misura tale da raccomandare il monitoraggio dei livelli sierici di fenitoina.

Ciclosporina

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatina è stata osservata 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 l'azione anticoagulante di questi ultimi. 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 normalizzato internazionale) risulta difficile da valutare. L'INR deve essere monitorato frequentemente durante e nel periodo immediatamente successivo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione).

Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con forti inibitori 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 medicinali contenenti lidocaina con ciprofloxacina, un inibitore moderato dell'isozima CYP450 1A2, riduce del 22% la clearance della lidocaina somministrata per via endovenosa. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che si verifichi un'interazione con ciprofloxacina, associata ad 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-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 di sildenafil in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e l'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.

Zolpidem

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità 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. A causa del 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.

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

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune ≥ 1/100, < 1/10 | Non comune ≥ 1/1 000, < 1/100 | Raro ≥ 1/10 000, < 1/1 000 | Molto raro < 1/10 000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|-------------------------------------|--|--|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Superinfezioni micotiche | | | |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | Eosinofilia | Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia 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 simile a malattia da siero | |
| Patologie endocrine | | | | | Sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico (SIADH) |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | Diminuizione dell'appetito | Iperglicemia Ipoglicemia Coma ipoglicemico | | |

| | | | | | |
|---|--|--|--|---|---|
| | | | (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Disturbi psichiatrici* | | Iperattività psicomotoria/ agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Sogni anormali Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/ pensieri suicidari tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | Mania, inclusa ipomania |
| Patologie del sistema nervoso* | | Cefalea Vertigini Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso status epilepticus, vedere paragrafo 4.4). Vertigini | Emicrania Alterazione della coordinazione e Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione Endocranica e pseudotumor cerebri | Neuropatia Periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio* | | | Disturbi visivi (ad es. diplopia) | Distorsioni della visione dei colori | |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto* | | | Tinnito, Perdita dell'udito/calò dell'udito | | |
| Patologie cardiache | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (segnalati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9) |
| Patologie | | | Vasodilatazione | Vasculite | |

| | | | | | |
|--|-------------------|--|---|--|---|
| Vascolari | | | Ipotensione Sincope | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | | Dispnea (compresa l'asma) | | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito Dolore gastrointestinale e addominale, Dispepsia Flatulenza | Colite associata ad antibiotici (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | Pancreatite | |
| Patologie epatobiliari | | Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina | Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite | Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Rash, Prurito Orticaria | Reazione di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) | Petecchia Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematosa generalizzata acuta (AGEP), Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) |
| Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo* | | Dolore Muscolo-scheletrico (per 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) Esacerba- | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| | | | | zione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie renali e urinarie | | Danno renale | Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione * | | Astenia Febbre | Edema, Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Esami diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Amilasi aumentata | | Rapporto normalizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K) |

* In associazione all'uso di chinoloni e fluorochinoloni, sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni avverse al farmaco prolungate (fino a mesi o anni), invalidanti e potenzialmente irreversibili, che hanno interessato diversi, a volte molteplici, classi di organi e sensi (incluse reazioni quali tendinite, rottura del tendine, artralgia, dolore alle estremità, disturbi dell'andatura, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, disturbi della memoria, disturbi del sonno e compromissione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), in alcuni casi indipendenti da fattori di rischio pre-esistenti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici

L'incidenza di artropatia (artralgia, artrite), riportata sopra, si riferisce a dati raccolti negli studi nell'adulto. Nei bambini l'artropatia è di riscontro comune (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio acuto di 16 g ha causato insufficienza renale acuta.

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

Oltre alle consuete misure di emergenza, ad es. svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere mantenuti ben idratati. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

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

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

Meccanismo d'azione:

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

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV. Il grado di resistenza incrociata tra la ciprofloxacina e altri fluorochinoloni è variabile. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno generalmente 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 fisicochimiche 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

| Microorganismi | 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</i> and <i>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 a | $S \leq 0,5$ mg/L | $R > 1$ mg/L |

| | | |
|---------|--|--|
| specie* | | |
|---------|--|--|

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>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <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>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SPECIE PER CUI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2) |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. |

| |
|---|
| <i>Pseudomonas aeruginosa*</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens*</i> |
| <u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |
| MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Microrganismi aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Microrganismi anaerobi</u> <i>Tranne come sopra elencato</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 naturale 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 alla stato stazionario, pari a 2-3 L/kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

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

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

Eliminazione

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

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

La clearance renale è compresa fra 180 e 300 mL/kg/h e la clearance corporea totale fra 480 e 600 mL/kg/h. La ciprofloxacina va incontro sia a filtrazione glomerulare che a secrezione tubulare. Una grave compromissione della funzionalità renale determina un aumento dell'emivita della ciprofloxacina, che può raggiungere le 12 ore.

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

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

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato (Tipo A)
Povidone (K30)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento:

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 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 Aurobindo compresse rivestite con film sono disponibili in confezioni in blister in PVC/PVdC - foglio d'alluminio.

Confezioni:

250 mg: 8, 10 e 16 compresse rivestite con film.

500 mg: 6, 8 e 16 compresse rivestite con film.

750 mg: 8, 12 e 16 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (VA)

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

250 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573017
250 mg compresse rivestite con film, 10 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573029

250 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573031
500 mg compresse rivestite con film, 6 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573043
500 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573056
500 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573068
750 mg compresse rivestite con film, 8 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573070
750 mg compresse rivestite con film, 12 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573082
750 mg compresse rivestite con film, 16 compresse in blister PVC/PVDC/AL AIC n. 043573094

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10/02/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco