

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 291 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 250 mg di ciprofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 250 mg compresse rivestite con film è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva;
 - Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, CIPROFLOXACINA TECNIGEN deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato
 - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie;
 - polmonite.
- Otite media cronica purulenta.
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi.
- Infezioni delle vie urinarie.
 - Cistite acuta non complicata.
Nella cistite acuta non complicata, Ciproxin deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato
 - Pielonefrite acuta
 - Infezioni complicate delle vie urinarie

- Prostatite batterica

Uretrite e cervicite gonococciche dovute a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*.

- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.

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

- Infezioni del tratto gastroenterico (ad. es. diarrea del viaggiatore).
- Infezioni intraddominali.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi.
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni.
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origina batterica.
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici.
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

Popolazione pediatrica

- Infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas Aeruginosa* in , pazienti con fibrosi cistica.
- Infezioni complicate delle vie urinarie, e pielonefrite acuta.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo. La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia, nonché dal suo decorso clinico e batteriologico.

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

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

Adulti

| Indicazioni | | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina) |
|--|---|--|--|
| Infezioni delle basse vie respiratorie | | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| Infezioni delle alte vie respiratorie | Riacutizzazione di sinusite cronica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite media cronica purulenta | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite esterna maligna | 750 mg due volte al giorno | Da 28 giorni fino a 3 mesi |
| Infezione delle vie urinarie | Cistite acuta non complicata | Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | | Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg | |
| | Cistite complicata, Pielonefrite acuta | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Pielonefrite complicata | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso) |
| | Prostatite batterica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica) |
| Infezioni dell'apparato genitale | Uretrite e cervicite gonococciche dovuta alla sensibilità da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Da 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |

| | | | |
|--|--|--|------------------|
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica inclusi i casi dovuti alla sensibilità da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 14 giorni |
| Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali | Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella</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 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 molli causati da batteri Gram-negativi | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni | |
| Infezioni delle ossa e delle articolazioni | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Massimo 3 mesi | |
| Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica | |
| Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i> | 1 x 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) | |

| | | |
|--|-----------------------------------|--|
| <p>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</p> | <p>500 mg due volte al giorno</p> | <p>60 giorni dalla conferma dell'esposizione al Bacillus anthracis</p> |
|--|-----------------------------------|--|

Bambini e adolescenti

| Indicazioni | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale) |
|---|---|--|
| Fibrosi cistica | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | Da 10 a 14 giorni |
| Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta | Da 10 mg/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 Bacillus anthracis |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

La somministrazione a bambini con ridotta funzionalità renale e/o epatica non è stata oggetto di sperimentazione.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un pò di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5). Se il paziente non è in grado di assumere le compresse a causa della gravità della malattia o per altre ragioni (ad es. pazienti in nutrizione enterale), si raccomanda di iniziare la terapia con ciprofloxacina endovenosa, fino a quando non sia possibile passare alla somministrazione orale.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o

fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico, dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o per i in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti :

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos , sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o in aggiunta:
 - o per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta;
 - o per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici. In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombale, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

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

La monoterapia con ciprofloxacina non è indicata 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 (comprese lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cerviciti, le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni. Quindi, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento delle uretriti gonococciche o delle cerviciti solo se può essere esclusa la *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni.

Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato (per esempio una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina sulla base di dati di prevalenza locali. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell' *Escherichia coli* - il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario - ai fluorochinoloni, varia in tutta l'Unione europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza di resistenze locali dell' *Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

E' 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 delle ossa e delle articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione ad altri agenti antimicrobici, 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 dati limitati 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.

È stato dimostrato che la ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni peso 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) al giorno +42 del 7,2% e 4,6%. Dopo un anno di follow-up, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'aumento nel tempo di sospette artropatie collegate al farmaco non è risultato statisticamente significativo fra i 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 nella 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 hanno incluso bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Altre particolari infezioni gravi

La ciprofloxacina può essere utilizzata in 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 lo giustifichi.

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

Tendinite e rottura di tendine

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

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

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

Patologie della vista

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

Fotosensibilità

È stato dimostrato che 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 altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se dovessero manifestarsi convulsioni, interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a pensieri/ideazione suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

Neuropatia periferica

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

Disturbi cardiaci

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 ad esempio:

- Sindrome congenita del QT lungo.
- Assunzione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)

- Squilibrio elettrolitico non corretto (es: ipopotassiemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, 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, incluso CIPROFLOXACINA TECNIGEN in queste popolazioni.

(Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8 e paragrafo 4.9)

Ipoglicemia

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

Apparato digerente

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

Rene e vie urinarie

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

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta in gran parte immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa come descritto nel paragrafo 4.2 in modo da evitare un aumento di reazioni avverse da farmaco causati accumulo di ciprofloxacina.

Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), interrompere il trattamento.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso, si deve controllare l'eventuale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o in seguito a un trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate dalla specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

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

Interazioni 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.

Disglicemia

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

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 gli altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio: 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 farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro) chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati.

Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti.

Alimenti e latticini

Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento. Tuttavia, deve essere evitata la somministrazione concomitante a

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

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) che risulta nel raggiungimento dei massimi picchi di concentrazione nel plasma in un tempo più breve. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e omeprazolo contenuti nel medicinale provoca una leggera riduzione del C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina: su altri medicinali

Tizanidina

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

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

È stato osservato un aumento transitorio della concentrazione della creatinina sierica quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina e ciclosporina contenuti nel medicinale. Pertanto, è necessario controllare frequentemente (due volte a settimana) 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 quest'ultimo. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo di ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone, o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Glibencamide

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

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina in associazione con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come la fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della C_{max} della duloxetina. Anche se non sono disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, ci si può aspettare effetti simili con la 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 raccomanda di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

La C_{max} e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrato in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la ciprofloxacina con il sildenafil tenendo in considerazione i rischi e i benefici.

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 l'esposizione all'agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su possibili interazioni con la ciprofloxacina, ci si può aspettare che un inibitore moderato del CYP450 1A2, abbia effetti simili a seguito di somministrazione concomitante ('Citocromo P450' al paragrafo 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare le concentrazioni di zolpidem nel sangue; non è raccomandata una somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento.

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse segnalate con ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto, classificate per frequenza. L'analisi di frequenza tiene

conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia della somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|--|--|--|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Superinfezioni Micotiche | | | |
| Patologie del Sistema Emolinfopoi etico | | Eosinofilia | Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia | Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita) | |
| Disturbi del Sistema Immunitario | | | Reazione allergica Edema allergico/angioedema | Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) | | Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4) |
| Disturbi Psichiatrici* | | Iperattività psicomotoria/agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica | Reazioni psicotiche (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, | Mania, ipomania |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|---|--|---|---|
| | | | Depressione (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni incluso lo stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania Alterazione della coordinazione 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 (per esempio diplopia) | Alterazione della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito | | |
| Patologie Cardiache** | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportate soprattutto in |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|--|--|--|---|
| | | | | | pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del QT), ECG con QT prolungato (vedere paragrafo 4.4 e 4.9). |
| Patologie vascolari** | | | Vasodilatazione Ipotensione Sincope | Vasculite | |
| Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche | | | Dispnea (compresa l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza | Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | Pancreatite | |
| Patologie Epatobiliari | | Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina | Compromissione della funzionalità epatica Icttero col estatico Epatite | Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie della Cute e | | Eruzione cutanea | Reazione di fotosensibilità | Petecchie Eritema | Pustolosi esantematica |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|--|---|---|---|
| del Tessuto Sottocutaneo | | Prurito Orticaria | (vedere paragrafo 4.4) | multiforme Eritema nodoso Sindrome di Steven-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita) | acuta generalizzata (PEAG) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) |
| Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del tessuto Connettivo* | | Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Renali e Urinarie | | Compromissione della funzionalità renale | Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) | | |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|--|---|---------------------------------|---|
| | | | Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione* | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) |
| Esami diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Aumento dell'amilasi | | Rapporto internazionale e normalizzato (INR) aumentato (nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K) |

**Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).*

****Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).**

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio 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. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio sovradosaggio.

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

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere 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 antibatterico fluorochinolonico, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie per i processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza in vitro sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina. E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

| Microrganismi | Sensibile | Resistente |
|---|------------------|-------------------|
| <i>Enterobacteria</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Pseudomonas</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,5 mg/L | R > 0,5 mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| "Breakpoint" non correlati alla | S ≤ 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 la specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

| SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI |
|---|
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i> |

Altri microrganismi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

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

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺ *

Campylobacter spp.⁺ *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaerobi

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI

Aerobi Gram-positivi

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Aerobi Gram-negativi
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobi
Eccetto quelli sopracitati

Altri microrganismi
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealitycum

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

+ Tasso di resistenza \geq 50% in uno o più paesi europei

(\$) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti

(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

(2): Lo *S. aureus* meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%.

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

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine plasmatiche è basso (20 - 30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario, pari a 2 -3 L/Kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

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

La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1°2 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 (% della dose) | | |
|--|-------------------------------|-------------|
| | Somministrazione Orale | |
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ - M ₄) | 11,3 | 7,5 |

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

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

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Amido di mais, cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E572), ipromellosa (E464), macrogol 4000, titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/ALU in astuccio di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.R.L Via Galileo Galilei 40, 20092- Cinisello Balsamo - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 250 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC
037749013

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O RINNOVO

17/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 500 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 582 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 500 mg di ciprofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 500 mg compresse rivestite con film è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
 - esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva;
 - Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, CIPROFLOXACINA TECNIGEN deve essere usato soltanto quando l'uso di altri

antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato

- infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie;
- polmonite.
- Otite media cronica purulenta.
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi.
- Infezioni delle vie urinarie.
 - Cistite acuta non complicata.Nella cistite acuta non complicata, Ciproxin deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato
 - Pielonefrite acuta
 - Infezioni complicate delle vie urinarie
 - Prostatite batterica
- Uretrite e cervicite gonococciche dovute a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*.
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.

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

- Infezioni del tratto gastroenterico (ad. es. diarrea del viaggiatore).
- Infezioni intraddominali.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi.
- Otite esterna maligna.
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origina batterica.
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici.
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

Popolazione pediatrica

- Infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas Aeruginosa* in , pazienti con fibrosi cistica.
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo. La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia, nonché dal suo decorso clinico e batteriologico.

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

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

Adulti

| Indicazioni | | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina) |
|--|--|--|---|
| Infezioni delle basse vie respiratorie | | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| Infezioni delle alte vie respiratorie | Riacutizzazione di sinusite cronica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite media cronica purulenta | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite esterna maligna | 750 mg due volte al giorno | Da 28 giorni fino a 3 mesi |
| Infezione delle vie urinarie | Cistite acuta non complicata | Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | | Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg | |
| | Cistite complicata, Pielonefrite acuta | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Pielonefrite complicata | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso) |
| | Prostatite batterica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica) |

| | | | |
|--|--|--|-------------------------|
| Infezioni dell'apparato genitale | Uretrite e cervicite gonococciche dovuta alla sensibilità da Neisseria gonorrhoea | Da 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica inclusi i casi dovuti alla sensibilità da Neisseria gonorrhoeae | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 14 giorni |
| Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali | Diarrea di origine batterica, anche causata da Shigella spp. (eccetto la Shigella dysenteriae tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave | 500 mg due volte al giorno | 1 giorno |
| | Diarrea causata da Shigella dysenteriae tipo 1 | 500 mg due volte al giorno | 5 giorni |
| | Diarrea causata da Vibrio cholerae | 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | Febbre tifoide | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram- | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 5 a 14 giorni |
| Infezioni della cute e dei tessuti molli | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni | |
| Infezioni ossee ed articolari | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Massimo 3 mesi | |

| | | |
|---|--|--|
| Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica |
| Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i> | 1 x 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora 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> |

Bambini e adolescenti

| Indicazioni | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con |
|--|---|--|
| Fibrosi cistica | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | Da 10 a 14 giorni |
| Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta | Da 10 mg/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 | Da 10 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

La somministrazione a bambini con ridotta funzionalità renale e/o epatica non è stata oggetto di sperimentazione.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un pò di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche

alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico, dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o per i in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o in aggiunta:
 - o per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta;
 - o per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici. In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombale, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

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

La monoterapia con ciprofloxacina non è indicata 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 (comprese lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cerviciti, le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni. Quindi, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento delle uretriti gonococciche o delle cerviciti solo se può essere esclusa la *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni.

Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato (per esempio una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina sulla base di dati di prevalenza locali. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

La resistenza dell'*Escherichia coli* - il più comune patogeno coinvolto nelle infezioni del tratto urinario - ai fluorochinoloni, varia in tutta l'Unione europea. I medici prescrittori sono invitati a prendere in considerazione la prevalenza di resistenze locali dell'*Escherichia coli* ai fluorochinoloni.

E' 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 delle ossa e delle articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione ad altri agenti antimicrobici, 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 dati limitati 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.

È 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; 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) al giorno +42 del 7,2% e 4,6%. Dopo un anno di follow-up, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'aumento nel tempo di sospette artropatie collegate al farmaco non è risultato statisticamente significativo fra i 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 nella di fibrosi cistica

Gli studi clinici sono stati condotti 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

La ciprofloxacina può essere utilizzata in 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 lo giustifichi.

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

Di norma la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo di tendini correlata al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in circostanze molto rare, dopo aver valutato la documentazione microbiologica dell'agente causale e il 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.

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Possono manifestarsi infiammazione e rottura del tendine anche dopo diversi mesi dalla 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 un qualsiasi segno di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave (vedere paragrafo 4.8).

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 di tendine

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

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

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

Patologie della vista

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

Fotosensibilità

È stato dimostrato che 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 altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se dovessero manifestarsi convulsioni interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a pensieri/ideazione suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

Neuropatia periferica

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

Disturbi cardiaci

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 ad esempio:

- Sindrome congenita de QT lungo
- Assunzione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (es: ipopotassiemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, 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, incluso Ciprofloxacina TecniGen in queste popolazioni.

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

Ipoglicemia

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

Apparato digerente

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

Rene e vie urinarie

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

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta in gran parte immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa come descritto nel paragrafo 4.2 in modo da evitare un aumento di reazioni avverse da farmaco causati accumulo di ciprofloxacina.

Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), interrompere il trattamento.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso, si deve controllare l'eventuale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o in seguito a un trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate dalla specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5)

Metotrexato

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

Interazioni 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.

Disglicemia

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

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 gli altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali per prolungare l'intervallo QT (ad esempio: 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 farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro) chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati.

Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti.

Alimenti e latticini

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

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) che risulta nel raggiungimento dei massimi picchi di concentrazione nel plasma in un tempo più breve. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e omeprazolo contenuti nel medicinale provoca una leggera riduzione del C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina:su altri medicinali

Tizanidina

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

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

È stato osservato un aumento transitorio della concentrazione della creatinina sierica quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina e ciclosporina contenuti nel medicinale. Pertanto, è necessario controllare frequentemente (due volte a settimana) 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 quest'ultimo. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo di ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone, o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina in associazione con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come la fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della Cmax della duloxetina. Anche se non sono disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, ci si può aspettare effetti simili con la 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 raccomanda di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

La C_{max} e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrato in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la ciprofloxacina con il sildenafil tenendo in considerazione i rischi e i benefici.

Agomelatina

In studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, un forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, inibisce marcatamente il metabolismo dell'agomelatina portando ad un aumento di 60 volte l'esposizione all'agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su possibili interazioni con la ciprofloxacina, ci si può aspettare che un inibitore moderato del CYP450 1A2, abbia effetti simili a seguito di somministrazione concomitante ('Citocromo P450' al paragrafo 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare le concentrazioni di zolpidem nel sangue; non è raccomandata una somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento.

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

| Classificazio ne per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|--|---|---|--|
| Infezioni ed infestazioni | | Superinfezio ni Micotiche | | | |
| Patologie del Sistema Emolinfopoi etico | | Eosinofilia | Leucopenia Anemia Neutropenica Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia | Anemia emolitica Agranulocito si Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita) | |
| Disturbi del Sistema Immunitario | | | Reazione allergica Edema allergico/angioe dema | Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo | |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|---|---|---|---|
| | | | | 4.4) Reazione a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) | | Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4) |
| Disturbi Psichiatrici* | | Iperattività psicomotoria/agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | Reazioni psicotiche psicotiche (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | Mania, ipomania |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | Cefalea Capogiri Disturbi del sonno Disturbi del gusto | Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine | Emicrania Alterazione della coordinazione e Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor | Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4) |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|---|--|--|--|
| | | | | cerebri | |
| Patologie dell'occhio* | | | Disturbi visivi (per esempio diplopia) | Alterazione della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito | | |
| Patologie Cardiache** | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del 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 l'asma) | | |
| Patologie Gastrointestinali | Nausea Diarrea | Vomito Dolori gastrointestinali addominali Dispepsia | Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito | Pancreatite | |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|--|--|---|--|
| | | Flatulenza | fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| 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 | | Eruzione cutanea Prurito Orticaria | Reazione di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) | Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Steven-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrosi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) |
| Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del tessuto Connettivo* | | Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine di | |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a $<$ 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a $<$ 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a $<$ 1/1 000 | Molto raro $<$ 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|--|---|--|--|--|---|
| | | dolore toracico) Artralgia | | Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Renali e Urinarie | | Compromissione della funzionalità renale | Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione* | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) |
| Esami diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Aumento dell'amilasi | | Rapporto internazionale e normalizzato (INR) aumentato (nei pazienti trattati con |

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|--|---|---------------------------------|---|
| | | | | | antagonisti della vitamina K) |

**Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).*

****Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).**

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio 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, per esempio svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio

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

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere 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 antibatterico fluorochinolonico, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie per i processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza in vitro sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

| Microrganismi | Sensibile | Resistente |
|---|------------------|-------------------|
| <i>Enterobacteria</i> | S ≤ 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Pseudomonas</i> | S ≤ 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0.5 mg/L | R > 0.5 mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0.03 mg/L | R > 0.06 mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0.03 mg/L | R > 0.06 mg/L |
| “Breakpoint” non correlati alla specie * | S ≤ 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |

1 *Staphylococcus* spp. – I “breakpoint” per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio

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

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Classificazione delle specie rilevanti sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per la specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4)

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI

Aerobi Gram-positivi

Bacillus anthracis (1)

Aerobi Gram-negativi

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaerobi

Mobiluncus

Altri microrganismi

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

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

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Aerobi Gram-negativi

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺ *

Campylobacter spp.⁺ *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

| |
|---|
| <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 spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa*</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens*</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i> |
| MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i> |

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

+ Tasso di resistenza \geq 50% in uno o più paesi europei

(\$) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti

(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche

dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

- (2): Lo *S. aureus* meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%.

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

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine plasmatiche è basso (20 - 30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario, pari a 2 -3 L/Kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilciprofloxacina (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 1°2 del CYP 450.

Eliminazione

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

| Escrezione di ciprofloxacina (% della dose) | |
|--|-------------------------------|
| | Somministrazione Orale |

| | Urine | Feci |
|---|--------------|-------------|
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ - M ₄) | 11,3 | 7,5 |

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

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

Pazienti pediatrici

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Amido di mais, cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E572), ipromellosa (E464), macrogol 4000, titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/ALU in astuccio di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.R.L Via Galileo Galilei 40, 20092- Cinisello Balsamo - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 500 mg compresse rivestite con film - 6 compresse AIC 037749025

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O RINNOVO

17/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 750 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 873 mg di ciprofloxacina cloridrato monoidrato, pari a 750 mg di ciprofloxacina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 750 mg compresse rivestite con film è indicato nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi:
 - esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva;
 - Nella esacerbazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva, CIPROFLOXACINA TECNIGEN deve essere usato soltanto quando l'uso di altri

antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato

- infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie;
- polmonite.
- Otite media cronica purulenta.
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi.
- Infezioni delle vie urinarie.
 - Cistite acuta non complicata.Nella cistite acuta non complicata, Ciproxin deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato
 - Pielonefrite acuta
 - Infezioni complicate delle vie urinarie
 - Prostatite batterica
- Uretrite e cervicite gonococciche dovute a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*.
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*.

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

- Infezioni del tratto gastroenterico (ad. es. diarrea del viaggiatore).
- Infezioni intraddominali.
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi.
- Otite esterna maligna.
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni.
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origina batterica.
- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici.
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

Popolazione pediatrica

- Infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas Aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica.
- Infezioni complicate delle vie urinarie, e pielonefrite acuta.
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione).

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia varia in funzione dell'indicazione, della gravità e della sede dell'infezione, della sensibilità dell'agente patogeno alla ciprofloxacina, della funzionalità renale del paziente e, nei bambini e negli adolescenti, del peso corporeo. La durata del trattamento dipende dalla gravità della malattia, nonché dal suo decorso clinico e batteriologico.

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

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

Adulti

| Indicazioni | | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di |
|--|--|--|---|
| Infezioni delle basse vie respiratorie | | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| Infezioni delle alte vie respiratorie | Riacutizzazione di sinusite cronica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite media cronica purulenta | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni |
| | Otite esterna maligna | 750 mg due volte al giorno | Da 28 giorni fino a 3 mesi |
| Infezione delle vie urinarie | Cistite acuta non complicata | Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno | 3 giorni |
| | | Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg | |
| | Cistite complicata, Pielonefrite acuta | 500 mg due volte al giorno | 7 giorni |
| | Pielonefrite complicata | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso) |
| | Prostatite batterica | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica) |

| | | | |
|--|--|--|-------------------------|
| Infezioni dell'apparato genitale | Uretrite e cervicite gonococciche dovuta alla sensibilità da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Da 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| | Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica inclusi i casi dovuti alla sensibilità da <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Almeno 14 giorni |
| Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali | Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella</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 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 molli causati da batteri Gram-negativi | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Da 7 a 14 giorni | |
| Infezioni delle ossa e delle articolazioni | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | Massimo 3 mesi | |
| Trattamento di infezioni o profilassi di infezioni in pazienti neutropenici La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali | Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno | La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica | |

| | | |
|---|------------------------------|--|
| Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i> | 1 x 500 mg come dose singola | 1 giorno (dose singola) |
| Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora 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> |

Bambini e adolescenti

| Indicazioni | Dose giornaliera in mg | Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale) |
|--|---|--|
| Fibrosi cistica | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | Da 10 a 14 giorni |
| Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta | Da 10 mg/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 | Da 10 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose | 60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i> |
| | | |
| Altre infezioni gravi | 20 mg/Kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose | In funzione del tipo di infezione |

Anziani

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

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

La somministrazione a bambini con ridotta funzionalità renale e/o epatica non è stata oggetto di sperimentazione.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un pò di liquido, senza masticarle, e possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluoroquinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche

alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

Aneurisma e dissezione dell'aorta, e rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico, dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, i fluorochinoloni devono essere usati soltanto dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche in soggetti con storia familiare positiva di aneurisma o malattia congenita delle valvole cardiache, o per i in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta o malattia delle valvole cardiache, o in presenza di altri fattori di rischio o condizioni predisponenti:

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di Behcet, ipertensione, artrite reumatoide) o in aggiunta:
 - o per aneurisma e dissezione dell'aorta (ad es., disturbi vascolari quali arterite di Takayasu o arterite a cellule giganti, o aterosclerosi nota o sindrome di Sjögren) o, in aggiunta;
 - o per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., endocardite infettiva).

Il rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, e di una loro rottura, può essere accresciuto in pazienti trattati contemporaneamente con corticosteroidi sistemici. In caso di comparsa improvvisa di dolore addominale, toracico o dorsale/lombale, si deve consigliare ai pazienti di consultare immediatamente il medico del pronto soccorso.

I pazienti devono inoltre rivolgersi immediatamente al medico in presenza di dispnea acuta, palpitazioni cardiache di nuova insorgenza o sviluppo di edema addominale o delle estremità inferiori.

Reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate, disabilitanti e potenzialmente irreversibili

Casi molto rari di reazioni avverse al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (muscoloscheletrico, nervoso, psichiatrico e sensorio), sono stati segnalati in pazienti che ricevevano chinoloni e fluorochinoloni, indipendentemente dall'età e da fattori di rischio preesistenti. La somministrazione di ciprofloxacina deve essere interrotta immediatamente ai primi segni o sintomi di qualsiasi reazione avversa grave e i pazienti devono essere avvisati di consultare il medico prescrittore.

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

La monoterapia con ciprofloxacina non è indicata 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 (comprese lo *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cerviciti, le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni. Quindi, la ciprofloxacina deve essere somministrata per il trattamento delle uretriti gonococciche o delle cerviciti solo se può essere esclusa la *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni.

Per le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica la ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato (per esempio una cefalosporina), a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina sulla base di dati di prevalenza locali. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

Infezioni del tratto urinario

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

E' 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 delle ossa e delle articolazioni

La ciprofloxacina deve essere usata in associazione ad altri agenti antimicrobici, 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 dati limitati 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.

È stato dimostrato che la ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni peso 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) al giorno +42 del 7,2% e 4,6%. Dopo un anno di follow-up, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e 5,7%. L'aumento nel tempo di sospette artropatie collegate al farmaco non è risultato statisticamente significativo fra i 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 nella di fibrosi cistica

Gli studi clinici sono stati condotti 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

La ciprofloxacina può essere utilizzata in 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 lo giustifichi.

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

Ipersensibilità

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

Apparato muscoloscheletrico

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

Tendinite e rottura di tendine

Tendiniti e rotture di tendine (in particolare, ma non solo, a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterali, possono manifestarsi già entro 48 ore dopo l'inizio del trattamento con chinoloni e fluorochinoloni e sono state segnalate fino a diversi mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il rischio di tendinite e rottura di tendine è

maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

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

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

Patologie della vista

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

Fotosensibilità

È stato dimostrato che 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

E' noto che la ciprofloxacina come altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati riportati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se dovessero manifestarsi convulsioni interrompere la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8). Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a pensieri/ideazione suicidari che possono culminare in tentativo di suicidio o suicidio. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento con ciprofloxacina.

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 ad esempio:

- Sindrome congenita de QT lungo
- Assunzione concomitante di medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici della Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (es: ipopotassiemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto miocardico, 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, incluso Ciprofloxacina TecniGen in queste popolazioni.

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

Ipoglicemia

Come con gli altri chinoloni, l'ipoglicemia è stata riportata più spesso nei pazienti diabetici, preva-lentemente nella popolazione anziana. In tutti i pazienti diabetici viene

raccomandato un attento monitoraggio del glucosio nel sangue (vedere paragrafo 4.8).

Apparato digerente

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

Rene e vie urinarie

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

Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta in gran parte immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa come descritto nel paragrafo 4.2 in modo da evitare un aumento di reazioni avverse da farmaco causati dall'accumulo di ciprofloxacina.

Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), interrompere il trattamento.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con la ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La ciprofloxacina deve essere evitata in questi pazienti, a meno che il potenziale beneficio non sia ritenuto superiore al possibile rischio. In questo caso, si deve controllare l'eventuale insorgenza di emolisi.

Resistenza

Durante o in seguito a un trattamento con ciprofloxacina possono essere isolati batteri che mostrano resistenza alla ciprofloxacina, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Può esserci un particolare rischio di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel trattamento di infezioni nosocomiali e/o di infezioni causate dalla specie *Staphylococcus* e *Pseudomonas*.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata. Pertanto, i pazienti che assumono queste sostanze insieme con la ciprofloxacina devono essere tenuti sotto controllo costante per la comparsa di segni clinici di sovradosaggio e può rendersi necessaria la determinazione delle concentrazioni sieriche (ad es. della teofillina) (vedere paragrafo 4.5)

Metotrexato

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

Interazioni 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.

Disglicemia

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

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 gli altri fluorochinoloni, deve essere usata con cautela nei pazienti trattati con medicinali per prolungare l'intervallo QT (ad esempio: 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 farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro) chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H₂ antagonisti.

Alimenti e latticini

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

Probenecid

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

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) che risulta nel raggiungimento dei massimi picchi di concentrazione nel plasma in un tempo più breve. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e omeprazolo contenuti nel medicinale provoca una leggera riduzione del C_{max} e dell'AUC di ciprofloxacina.

Effetti della ciprofloxacina: su altri medicinali

Tizanidina

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

Metotrexato

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

Teofillina

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

Altre xantine

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

Fenitoina

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

Ciclosporina

È stato osservato un aumento transitorio della concentrazione della creatinina sierica quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina e ciclosporina contenuti nel medicinale. Pertanto, è necessario controllare frequentemente (due volte a settimana) 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 quest'ultimo. Ci sono state diverse segnalazioni d'incremento dell'attività degli anticoagulanti orali in pazienti che

ricevevano antibatterici, compresi i fluorochinoloni. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo di ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es. warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

In studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina in associazione con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2, come la fluvoxamina, può portare ad un aumento dell'AUC e della C_{max} della duloxetina. Anche se non sono disponibili dati clinici su una possibile interazione con la ciprofloxacina, ci si può aspettare effetti simili con la 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 raccomanda di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

La C_{max} e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa due volte in soggetti sani dopo una dose orale di 50 mg somministrato in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina. Pertanto, deve essere usata cautela quando si prescrive la ciprofloxacina con il sildenafil tenendo in considerazione i rischi e i benefici.

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 l'esposizione all'agomelatina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su possibili interazioni con la ciprofloxacina, ci si può aspettare che un inibitore moderato del CYP450 1A2, abbia effetti simili a seguito di somministrazione

concomitante ('Citocromo P450' al paragrafo 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

Zolpidem

La co-somministrazione di ciprofloxacina può aumentare le concentrazioni di zolpidem nel sangue; non è raccomandata una somministrazione concomitante.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

A titolo cautelativo, è preferibile evitare l'uso della ciprofloxacina in gravidanza.

Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, la ciprofloxacina non deve essere usata durante l'allattamento.

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

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

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

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

| Classificazione per Sistemi e Organi | Comune Da \geq 1/100 a < 1/10 | Non comune Da \geq 1/1.000 a < 1/100 | Raro Da \geq 1/10.000 a < 1/1 000 | Molto raro < 1/10.000 | Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili) |
|---|---|--|---|---------------------------------|---|
| Infezioni ed infestazioni | | Superinfezioni Micotiche | | | |

| | | | | | |
|--|--|--------------------------------------|---|---|--|
| Patologie del Sistema Emolinfopoi etico | | Eosinofilia | Leucopenia Anemia Neutropenica Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia | Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita) | |
| Disturbi del Sistema Immunitario | | | Reazione allergica Edema allergico/angioedema | Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero | |
| Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione | | Anoressia | Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4) | | Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4) |
| Disturbi Psichiatrici* | | Iperattività psicomotoria/agitazione | Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni | Reazioni psicotiche (che possono culminare in pensieri/ideazione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio) (vedere paragrafo 4.4) | Mania, ipomania |
| Patologie del Sistema Nervoso* | | Cefalea Capogiri Disturbi del | Parestesia e Disestesia Ipoestesia | Emicrania Alterazione della | Neuropatia e polineuropatia (vedere |

| | | | | | |
|--|-------------------|-----------------------------|--|---|--|
| | | sonno Disturbi del gusto | Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico) (vedere paragrafo 4.4) Vertigine | coordinazione e Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali | paragrafo 4.4) |
| Patologie dell'occhio* | | | Disturbi visivi (per esempio diplopia) | Alterazione della percezione cromatica | |
| Patologie dell'Orecchio e del Labirinto* | | | Tinnito Perdita dell'udito/Calo dell'udito | | |
| Patologie Cardiache** | | | Tachicardia | | Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportate soprattutto in pazienti con fattori di rischio per il prolungamento del 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 l'asma) | | |
| Patologie Gastrointest | Nausea Diarrea | Vomito Dolori | Colite associata ad | Pancreatite | |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|
| inali | | gastrointest inali e addominali Dispepsia Flatulenza | antibioticoterapi a (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4) | | |
| Patologie Epatobiliari | | Incremento delle transaminas i Incremento della bilirubina | Compromissione della funzionalità epatica Icttero colestatico Epatite | Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutane o | | Eruzione cutanea Prurito Orticaria | Reazione di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4) | Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Steven- Johnson (potenzialme nte pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialme nte pericolosa per la vita) | Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) |
| Patologie del Sistema Muscolosch eletrico e del tessuto Connettivo* | | Dolore muscolosch eletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia | Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi | Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentem ente del tendine di Achille) (vedere paragrafo 4.4) | |

| | | | | | |
|--|--|---|---|---|---|
| | | | | Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4) | |
| Patologie Renali e Urinarie | | Compromissione della funzionalità renale | Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale | | |
| Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione* | | Astenia Febbre | Edema Sudorazione (iperidrosi) | | |
| Disturbi endocrini | | | | | Sindrome da Inappropriata Secrezione di Ormone Antidiuretico (SIADH) |
| Esami diagnostici | | Incremento della fosfatasi alcalina ematica | Aumento dell'amilasi | | Rapporto internazionale e normalizzato (INR) aumentato (nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K) |

**Casi molto rari di reazioni al farmaco gravi, prolungate (con durata di mesi o anni), disabilitanti e potenzialmente irreversibili a carico di diversi sistemi dell'organismo, talvolta multipli (incluse reazioni quali tendinite, rottura di tendine, artralgia, dolore gli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).*

***Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.4).*

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio di 12 g ha dato luogo a lievi sintomi di tossicità. Un sovradosaggio 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. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione. Antiacidi contenenti calcio o magnesio possono teoricamente ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

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

In caso di sovradosaggio il trattamento deve essere 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 antibatterico fluorochinolonic, è il risultato dell'inibizione della topoisomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topoisomerasi IV, necessarie per i processi di replicazione, trascrizione, riparazione e ricombinazione del DNA batterico.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

In vitro, la resistenza alla ciprofloxacina può essere acquisita attraverso un processo per stadi successivi, per mutazioni a livello del sito bersaglio nella DNA girasi e nella topoisomerasi IV, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e gli altri fluorochinoloni. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza in vitro sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

E' stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica

I "breakpoint" separano i ceppi sensibili da quelli con sensibilità intermedia e questi ultimi dai ceppi resistenti:

Raccomandazioni EUCAST

| Microrganismi | Sensibile | Resistente |
|-----------------------|-------------------|-------------------|
| <i>Enterobacteria</i> | S \leq 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |

| | | |
|---|---------------|---------------|
| <i>Pseudomonas</i> | S ≤ 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0.5 mg/L | R > 0.5 mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0.03 mg/L | R > 0.06 mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0.03 mg/L | R > 0.06 mg/L |
| “Breakpoint” non correlati alla specie * | S ≤ 0.5 mg/L | R > 1 mg/L |

1 *Staphylococcus* spp. – I “breakpoint” per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio

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

La prevalenza di resistenza acquisita, per specie selezionate, può variare sia nelle diverse aree geografiche che nel tempo. Pertanto è opportuno conoscere i dati locali di resistenza, in particolare per il trattamento di infezioni gravi. Se necessario, si deve ricorrere al parere di un esperto laddove la prevalenza locale di resistenza sia tale da rendere discutibile l'utilità del farmaco, per lo meno in certi tipi di infezioni.

Classificazione delle specie rilevanti sulla base della sensibilità alla ciprofloxacina (per la specie *Streptococcus* vedere paragrafo 4.4).

| |
|---|
| SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> |

Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
*Haemophilus influenzae**
Legionella spp.
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Anaerobi

Mobiluncus

Altri microrganismi

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

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

Aerobi Gram-positivi

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. *(2)

Aerobi Gram-negativi

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

| |
|--|
| <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |
| MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI |
| <u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i> |
| <u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i> |

* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.

+ Tasso di resistenza \geq 50% in uno o più paesi europei

(\$) Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti

- (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.
- (2): Lo *S. aureus* meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50%

circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%.

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

Distribuzione

Il legame della ciprofloxacina alle proteine plasmatiche è basso (20 - 30%). La ciprofloxacina è presente nel plasma in gran parte in forma non ionizzata ed ha un grande volume di distribuzione allo stato stazionario, pari a 2 -3 L/Kg di peso corporeo. La ciprofloxacina raggiunge elevate concentrazioni in una varietà di tessuti, come il polmone (fluido epiteliale, macrofagi alveolari, tessuto bioptico), i seni paranasali e le lesioni infiammatorie (fluido di bolla da cantaridi) e l'apparato urogenitale (urine, prostata, endometrio), dove vengono raggiunte concentrazioni totali superiori a quelle plasmatiche.

Biotrasformazione

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

La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1°2 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 (% della dose)

| | Somministrazione Orale | |
|---|-------------------------------|-------------|
| | Urine | Feci |
| Ciprofloxacina | 44,7 | 25,0 |
| Metaboliti (M ₁ - M ₄) | 11,3 | 7,5 |

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

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

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici 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

Amido di mais, cellulosa microcristallina (E460), crospovidone (E1202), silice colloidale anidra, magnesio stearato (E572), ipromellosa (E464), macrogol 4000, titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/PVDC/ALU in astuccio di cartone

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TECNIGEN S.R.L Via Galileo Galilei 40, 20092- Cinisello Balsamo - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CIPROFLOXACINA TECNIGEN 750 mg compresse rivestite con film - 12 compresse AIC 037749037

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O RINNOVO

17/07/2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco