

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

FLONTALEXIN 250 mg compresse rivestite  
FLONTALEXIN 500 mg compresse rivestite  
FLONTALEXIN 750 mg compresse rivestite

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

FLONTALEXIN 250 mg compresse rivestite  
Una compressa rivestita contiene:

Principio attivo:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 291 mg  
(pari a ciprofloxacina 250 mg)

FLONTALEXIN 500 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 582 mg  
(pari a ciprofloxacina 500 mg)

FLONTALEXIN 750 mg compresse rivestite

Una compressa rivestita contiene:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 873 mg  
(pari a ciprofloxacina 750 mg)

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Flontalexin 250 mg, 500 mg, 750 mg compresse rivestite è indicata nel trattamento delle infezioni riportate sotto (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Prima di iniziare la terapia, si deve prestare particolare attenzione alle informazioni disponibili sulla resistenza alla ciprofloxacina.

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva  
"Nelle riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva, FLONTALEXIN 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
- Cistite acuta non complicata  
*Nella cistite acuta non complicata, FLONTALEXIN deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni è considerato inadeguato.*
- Pielonefrite acuta
- Infezioni complicate delle vie urinarie
- Prostatite batterica
- Uretrite e cervicite gonococcica dovuta a ceppi sensibili di *Neisseria gonorrhoeae*
- Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*  
Nelle infezioni dell'apparato genitale di cui sopra, qualora siano sostenute da *Neisseria gonorrhoeae* o ritenute tali, è particolarmente importante ottenere informazioni locali sulla prevalenza di resistenza alla ciprofloxacina e confermarne la sensibilità tramite prove di laboratorio.
- Infezioni del tratto gastroenterico (ad es. diarrea del viaggiatore)
- Infezioni intraddominali
- Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi
- Otite esterna maligna
- Infezioni delle ossa e delle articolazioni
- Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica

- Profilassi di infezioni in pazienti neutropenici
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

### Bambini e adolescenti

- Infezioni 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).

Prestare attenzione alle linee guida ufficiali sull'uso corretto degli agenti antibatterici.

## **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

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale)</b>
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	

	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in
	Prostatite batterica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite	500 mg come dose	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due	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	500 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da Shigella dysenteriae tipo	500 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da Vibrio	500 mg due volte al	3 giorni
	Febbre tifoide	500 mg due volte al	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg	da 7 a 14 giorni	
Infezioni ossee ed articolari	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg	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	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	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)
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie	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	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	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	In funzione del tipo di

### 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/	Creatinina Sierica	Dose Orale [mg]
-------------------------------------	--------------------	-----------------

1,73m <sup>2</sup> ]	[μmol/L]	
> 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

Compresse.

Le compresse devono essere inghiottite con un po' di liquido, senza masticarle.

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

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'uso di FLONTALEXIN 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 FLONTALEXIN 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 rischio accresciuto 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 utilizzati unicamente 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 in pazienti con diagnosi pregressa di aneurisma e/o 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 Behçet, ipertensione, artrite reumatoide) o, in aggiunta:
- 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:
- 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/lombare, 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.

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

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

### Infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)



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

#### Infezioni dell'apparato genitale

Le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* resistente ai fluorochinoloni. La ciprofloxacina deve essere somministrata assieme a un altro antibatterico appropriato, a meno che non possa essere esclusa la presenza di *Neisseria gonorrhoeae* resistente alla ciprofloxacina. Se dopo 3 giorni di trattamento non si ottiene un miglioramento clinico, la terapia deve essere riconsiderata.

#### Infezioni 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 articolari delle ossa e delle articolazioni

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

#### Antrace inalatorio

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

#### Bambini e adolescenti

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

È stato dimostrato che la ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni che portano peso degli animali immaturi. 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.

### *Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica*

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

### *Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite*

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

Gli studi clinici 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 giustifichi l'uso della ciprofloxacina.

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

### Ipersensibilità

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

### Apparato muscoloscheletrico

#### 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 FLONTALEXIN 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).

### 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 i chinoloni possono provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni. Se queste dovessero manifestarsi, la ciprofloxacina deve essere interrotta (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.

#### 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 FLONTALEXIN 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, incluso Flontalexin, in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento dell'intervallo QT, come per esempio:

- Sindrome congenita del QT lungo
- Assunzione concomitante di farmaci che sono noti per prolungare l'intervallo QT (per esempio antiaritmici di classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici)
- Squilibrio elettrolitico non corretto (per esempio ipokalemia, ipomagnesemia)
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)
- I pazienti anziani e le donne possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto, si deve prestare particolare attenzione quando si somministrano i fluorochinoloni, incluso Flontalexin, in queste popolazioni.
- Vedere paragrafi 4.2 Pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9

### Apparato gastrointestinale

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

questa situazione è controindicato l'uso di farmaci che inibiscono la peristalsi.

#### Apparato renale e vie urinarie

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

#### Compromissione della funzionalità renale

Poiché la ciprofloxacina viene escreta in gran parte imm modificata 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.

#### Apparato epatobiliare

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

#### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

#### Resistenza

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

#### Citocromo P450

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

#### Metotrexato

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

#### Interazione con test di laboratorio

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

#### Patologie della vista

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

#### Disglicemia

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

#### 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 FLONTALEXIN 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.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Farmaci 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), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve

essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati.

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

### Alimenti e latticini

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

### Probenecid

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

### Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) 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<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

#### Tizanidina

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

#### Metotrexato

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

#### Teofillina

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

### Altre xantine

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

### Fenitoina

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

### Ciclosporina

È stato osservato un aumento 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 un antagonista della vitamina K può aumentare il suo effetto anticoagulante. 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 valutare. L'INR deve essere monitorata frequentemente durante e subito dopo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (ad esempio, acenocoumarol, phenprocoumon o fluinidone).

### 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<sub>max</sub> 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 Cmax 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

È stato dimostrato in soggetti sani che l'uso concomitante di lidocaina contenuto nei medicinali e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina per via endovenosa del 22%. Anche se il trattamento con lidocaina è ben tollerato, può verificarsi una possibile interazione con la ciprofloxacina associata ad effetti indesiderati dopo la 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 Cmax 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.

## **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 veicoli e sull'uso di macchinari

Per i suoi effetti neurologici, la ciprofloxacina può influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchine.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoi etico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depression	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Anoressia	Iperglicemia		Coma ipoglicemico (vedere paragrafo)
<b>Disturbi Psichiatrici*</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione Depressione (che possono culminare in	Reazioni psicotiche (che possono culminare in pensieri/idea zione suicidaria, tentativo di suicidio e suicidio)	
<b>Patologie del Sistema Nervoso*</b>		Cefalea Senso di instabilità Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (inclusa epilessia) (vedere paragrafo	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione	Neuropatia periferica (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio*</b>			Disturbi visivi	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Disturbi endocrini</b>					Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto*</b>			Tinnito Perdita dell'udito/ Calo dell'udito		

<b>Patologie Cardiache**</b>			Tachicardia		aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG
<b>Patologie Vascolari**</b>			Vasodilatazione Ipotensione	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispensia		Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica)	

<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Rash Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialm	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo*</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione*</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		

<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi		Rapporto internazionale e normalizzato (INR) aumentato (nei pazienti trattati con
--------------------------	--	---	---	--	---

\*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).

#### Pazienti pediatrici

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

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

I sintomi del sovradosaggio consistono in capogiri, senso di instabilità, 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 ventricolare 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. Il calcio o il magnesio che contengono antiacidi

possono in teoria ridurre l'assorbimento di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio.

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

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

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

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

#### Relazione farmacinetica/farmacodinamica:

L'efficacia dipende soprattutto dal rapporto fra concentrazione sierica massima (C<sub>max</sub>) 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

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

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

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

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

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<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 <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

**SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA**

<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>



<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobi Gram-negativi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobi Eccetto quelli sopracitati
Altri microrganismi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è

## 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<sub>max</sub>) 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 1A2 del CYP 450.

### Eliminazione

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

<b>Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)</b>	<b>Somministrazione</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M1-M4)	11,3	7,5

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

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

### Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

In 10 bambini con grave sepsi, la C<sub>max</sub> 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 pediatriche con diverse infezioni, l'emivita media attesa nei bambini è di circa 4 - 5 ore e la biodisponibilità della sospensione orale varia dal 50 all'80%.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità per dose singola, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

Come molti altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali a livelli di esposizione che hanno rilevanza clinica. I dati sulla fotomutagenicità/fotocancerogenicità mostrano un debole effetto fotomutageno e fotocancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tollerabilità articolare:

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti [Completare con i dati nazionali]**

Compresse rivestite

Povidone, cellulosa microcristallina, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogoli, titanio diossido (E171)

### **6.2 Incompatibilità**

Compresse rivestite

Nessuna riportata in letteratura

Sospensione per uso orale

Non va effettuata alcuna aggiunta alla sospensione pronta per l'uso

### **6.3 Periodo di validità**

Compresse rivestite: 5 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

### Compresse rivestite

Nessuna.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Natura del contenitore

Compresse rivestite  
blister di PVC bianco opaco/PVDC - alluminio

### Confezioni

FLONTALEXIN 250 mg compresse rivestite - 10 compresse  
FLONTALEXIN 500 mg compresse rivestite - 6 compresse  
FLONTALEXIN 750 mg compresse rivestite - 12 compresse

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**  
I.B.N. Savio S.r.l. - via del Mare, 36 - Pomezia (RM)

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

<b>FLONTALEXIN 250 mg compresse rivestite - 10 compresse</b>	AIC
026663017	
<b>FLONTALEXIN 500 mg compresse rivestite - 6 compresse</b>	AIC
026663029	
<b>FLONTALEXIN 750 mg compresse rivestite - 12 compresse</b>	AIC
026663056	

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**  
Data del rinnovo più recente: maggio 2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:**