

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CUSPIS 250 mg compresse rivestite con film

CUSPIS 500 mg compresse rivestite con film

CUSPIS 750 mg compresse rivestite con film

2 COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

CUSPIS 250 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

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

CUSPIS 500 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

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

CUSPIS 750 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

Principio attivo:

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

Eccipienti:

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

CUSPIS 250 mg, 500 mg e 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.

Adulti

- infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram - negativi
- Esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, inclusa la bronchite cronica. Nella esacerbazione acuta della broncopneumopatia cronica ostruttiva, Cuspis deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato.
- infezioni broncopolmonari dovute a *Pseudomonas aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica
- Infezioni broncopolmonari in pazienti con bronchiectasie
- polmoniti acquisite in comunità o da batteri Gram-negativi
- Otite media suppurativa cronica
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Cuspis 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 confermare 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 di 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 sul 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

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 al 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni	
Riacutizzazioni di sinusite cronica particolarmente se causate da batteri Gram-negativi	Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni	
	Otite media suppurativa cronica	Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	da 28 giorni fno a 3 mesi
Infezioni 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 acuta complicata, Pielonefrite acuta	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	Da 500 mg due volte al giorno al 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 al 750 mg due volte al giorno	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)

Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococcica dovuta a ceppi sensibili di <i>Nisseria gonorrhoea</i> e	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da <i>Nisseria gonorrhoea</i> e	Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	Almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico e infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella spp.</i> (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	500 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri	Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	da 5 a 14 giorni

	Gram-negativi		
Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi		Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle ossa e delle articolazioni		Da 500 mg due volte al giorno al 750 mg due volte al giorno	massimo 3 mesi
Trattamento dei pazienti neutropenici con febbre di sospetta origine batterica 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 al 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 ciprofloxacina)
Infezioni broncopolmonari dovute a <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in pazienti 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 accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Anziani

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

I pazienti anziani possono essere più sensibili ai medicinali che prolungano il QTc. Pertanto si deve presentare particolare attenzione quando si somministrano fluorochinoloni, inclusa ciprofloxacina, in queste popolazioni.

Ridotta funzionalità renale ed epatica

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

Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73 m²]	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 renalee/o epatica non è stata oggetto di sperimentazione.

Modo di somministrazione

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

CUSPIS è commercializzato solo in compresse rivestite con film per uso orale.

Non è attualmente disponibile in formulazioni iniettabili per uso endovenoso.

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 sezione 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di CUSPIS 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 CUSPIS deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

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 CUSPIS 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.

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

Pertanto, i fluorochinoloni devono essere utilizzati unicamente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio e dopo aver preso in considerazione altre opzioni terapeutiche per i pazienti con un'anamnesi familiare positiva per casi di aneurisma, o per i pazienti a cui è stato diagnosticato in precedenza un aneurisma aortico e/o una dissezione dell'aorta, oppure in presenza di altri fattori di rischio o

condizioni che predispongono all'aneurisma e alla dissezione dell'aorta (ad esempio sindrome di Marfan, sindrome di Ehlers-Danlos vascolare, arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, sindrome di Behcet, ipertensione, aterosclerosi nota). In caso di dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al pronto soccorso.

Infezioni gravi ed infezioni miste con Gram-positivi e patogeni anaerobici

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

Le infezioni streptococciche (compreso lo *Streptococcus pneumoniae*)

La Ciprofloxacina è sconsigliata per il trattamento delle infezioni da 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 intra-addominali.

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

Diarrea dei viaggiatori.

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

Infezioni delle ossa e articolazioni.

La ciprofloxacina deve essere utilizzata in combinazione con altri agenti antimicrobici a in relazione ai risultati della documentazione microbiologica.

Antrace inalatorio

L'impiego nell'uomo si basa sui dati di sensibilità in vitro e dati sperimentali nell'animale insieme a qualche dato nell'uomo il medico deve fare riferimento ai documenti consenso 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 dovrà essere iniziato solo da medici con esperienza nel trattamento della fibrosi cistica e/o di infezioni gravi nei bambini e negli adolescenti.

La ciprofloxacina provoca artropatia nelle articolazioni portanti degli animali in accrescimento. I dati di sicurezza ricavati da uno studio randomizzato in doppio cieco, sull'uso della ciprofloxacina nei bambini (ciprofloxacina: n=335, età media= 6, 3 anni; farmaci di confronto: n=349, età media = 6, 2 anni; intervallo di età = 1-17 anni) hanno rivelato un'incidenza di sospetta artropatia correlata al farmaco (desunta da segni clinici e sintomi articolari) del 7,2% e 4,6% al giorno+42.

Ad un anno, l'incidenza di artropatia correlata al farmaco era, rispettivamente, del 9,0% e del 5,7%.

L'incremento d'incidenza nel tempo non è risultato statisticamente significativo fra 2 gruppi. Il trattamento dovrebbe 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 bronco-polmonare nella fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

Il trattamento delle infezioni delle vie urinarie con ciprofloxacina deve essere preso in considerazione quando non possono essere usati altri trattamenti e deve essere basato sui risultati degli esami microbiologici. Gli studi clinici sono stati condotti in bambini e adolescenti di età compresa fra 1 e 17 anni.

Altre particolari infezioni gravi

Altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rischio - beneficio, quando non possano essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso della ciprofloxacina. L'uso della ciprofloxacina per particolari infezioni gravi, con l'eccezione di quelle sopra citate, non è stato oggetto di sperimentazione clinica e l'esperienza clinica è limitata. Pertanto, si consiglia cautela nel trattare pazienti con queste infezioni.

Ipersensibilità

Reazioni allergiche e di ipersensibilità, comprese l'anafilassi e le reazioni anafilattoidi, si possono verificare dopo una singola dose (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 muscolo scheletrico.

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 CUSPIS 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

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 Centrale nervoso

La ciprofloxacina come altri chinoloni possono provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Sono stati segnalati casi di stato epilettico. La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti con alterazioni del SNC che possano predisporre alle convulsioni.

Se queste dovessero manifestarsi si deve interrompere la terapia con 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 in ideazioni/pensieri di suicidio che possono culminare con un tentativo di suicidio o con un suicidio riuscito. Nel caso si verifichi questa evenienza interrompere il trattamento.

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 CUSPIS 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 CUSPIS, 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 della classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici);
- Squilibrio elettrolitico non corretto (ad esempio ipokalemia, ipomagnesemia);
- 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 CUSPIS, in queste popolazioni.
- Patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

Vedere paragrafi 4.2 pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, 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 successive al trattamento) potrebbe indicare la presenza di una colite da antibiotici (pericolosa per la vita, con possibile esito fatale), che va trattata immediatamente (vedere paragrafo 4.8). In questi casi sospendere subito la ciprofloxacina e adottare una terapia adeguata. In questa situazione è controindicato l'uso di farmaci che inibiscono la peristalsi.

Rene e vie urinarie

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 per via renale è necessario adeguare la dose nei pazienti con funzione renale compromessa come descritto nella sezione 4.2 per evitare un aumento di reazioni avverse al farmaco a causa di accumulo di ciprofloxacina.

Apparato Epatobiliare

Sono stati segnalati casi di necrosi epatica e insufficienza epatica pericolosa con l'uso di ciprofloxacina (vedere sezione 4.8). In caso di eventuali segni e sintomi di malattia epatica (ad esempio, anoressia, ittero, urine scure, prurito o addome tenero), il trattamento deve essere sospeso.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

Sono state segnalate reazioni emolitiche con ciprofloxacina in pazienti con deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi. La Ciprofloxacina dovrà 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 batterica

Durante o in seguito al trattamento con ciprofloxacina i batteri che dimostrano resistenza alla ciprofloxacina possono essere isolati, in presenza o meno di una superinfezione clinicamente manifesta. Ci può essere un rischio particolare di selezionare batteri resistenti alla ciprofloxacina in corso di trattamenti di lunga durata e nel il trattamento di infezioni nosocomiali e/o infezioni causate da specie di Staphylococcus e Pseudomonas.

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e pertanto può causare un aumento della concentrazione sierica in concomitanza alla somministrazione di sostanze metabolizzate da questo enzima (teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina). È controindicata la co-somministrazione di ciprofloxacina e tizanidina. Di conseguenza, i pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza con ciprofloxacina devono essere strettamente monitorati per segni clinici di sovradosaggio e può essere necessario la determinazione delle concentrazioni nel siero (per es. di teofillina) (vedere paragrafo 4.5).

Metotrexato

L'uso concomitante di ciprofloxacina con methotrexate non è raccomandato (vedi sezione 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 risulta compromessa o se si verifica qualsiasi effetto sugli occhi, si deve consultare immediatamente un medico oculista.

Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

CUSPIS, come altri fluorochinoloni, deve essere usato con cautela in pazienti che assumono farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (ad esempio antiaritmici di Classe IA e III, antidepressivi triciclici, macrolidi, antipsicotici) (vedere paragrafo 4.4)

Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato o 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, 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 l'escrezione renale di CUSPIS; la loro contemporanea somministrazione determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina.

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento di ciprofloxacina (orale) che in un tempo più breve raggiunge le massime concentrazioni plasmatiche. Non è stato osservato alcun effetto sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

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

Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

Tizanidina

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

Metrotrexato

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 (vedi paragrafo 4.4).

Teofillina

La somministrazione concomitante di CUSPIS e teofillina può indurre 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)

La ciprofloxacina può interferire con il metabolismo della caffeina ed aumentarne gli effetti.

Altri derivati della xantina

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentossifillina (oxpentifylline), hanno segnalato l'aumento della concentrazione sierica di questi derivati della xantina.

Fenitoina

La somministrazione simultanea di ciprofloxacina e fenitoina può provocare un incremento o una riduzione dei livelli sierici di fenitoina tali da raccomandare il monitoraggio dei livelli del farmaco.

Anticoagulanti orali

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K (come il warfarin) può aumentare la loro azione 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 del fluorochinolone 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 antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione) e nel periodo immediatamente successivo.

Duloxetina

Negli studi clinici, è stato dimostrato che l'uso concomitante di Duloxetina con forti inibitori dell'isoenzima CYP450 1A2 come Fluvoxamina, può provocare un aumento dell'AUC e della C_{max} della Duloxetina. Anche se non ci sono dati clinici disponibili su una possibile interazione con ciprofloxacina, effetti simili possono essere previsti con la somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

E' stato dimostrato in uno studio clinico che l'uso concomitante di ropinirolo con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, provoca un aumento della Cmax e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente dal 60% al 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

E' stato dimostrato che in soggetti sani l'uso concomitante di lidocaina contenenti in alcuni medicinali con ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce la clearance della lidocaina endovenosa del 22%. Anche se il trattamento della lidocaina è stata ben tollerata, una possibile interazione con ciprofloxacina associato a effetti collaterali può verificarsi quando si presenta una somministrazione concomitante.

Clozapina

A seguito della somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina con clozapina per 7 giorni, le concentrazioni sieriche di clozapina e di N-desmethylclozapine sono aumentate rispettivamente dal 29% al 31%. Si consiglia la sorveglianza clinica e opportuna regolazione del dosaggio di clozapina durante e subito dopo la co-somministrazione con ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil

La Cmax e AUC del sildenafil in soggetti sani sono stati aumentati circa il doppio dopo l'assunzione di una dose orale di 50 mg data in concomitanza con Ciprofloxacina 500 mg. Pertanto, deve essere prestata attenzione nel prescrivere simultaneamente ciprofloxacina con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi e i benefici.

Agomelatina

In studi clinici, è stato dimostrato che fluvoxamina, come forte inibitore dell'isoenzima CYP4501A2, inibisce fortemente il metabolismo di agomelatina, aumentando di circa 60 volte l'esposizione all'agomelatina. Sebbene non ci siano dati clinici disponibili con una possibile interazione con ciprofloxacina, un moderato inibitore del CYP4501A2, si possono prevedere effetti simili dopo una somministrazione contemporanea (Citocromo P450 nel paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso")

Zolpidem

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

4.6 Gravidanza e allattamento

Non essendone stata stabilita la sicurezza d'impiego e, in particolare, non potendosi escludere la possibilità di danni alle cartilagini in soggetti non ancora sviluppati, CUSPIS non deve essere somministrato nelle donne in stato di gravidanza, durante l'allattamento, nei pazienti in età pediatrica e nei ragazzi con incompleto sviluppo scheletrico, fatta eccezione per quanto previsto nella sezione "Indicazioni terapeutiche".

Gli studi sull'animale non hanno comunque evidenziato alcun effetto teratogeno (vedere sezione "Controindicazioni").

Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne incinte non indicano nessuna tossicità fetoneonatale o malformazioni da ciprofloxacina. Studi su animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti rispetto alla tossicità riproduttiva. In animali giovani o allo stato fetale esposti ai chinoloni, sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, così, non si può escludere che il farmaco potrebbe causare danni

alla cartilagine articolare nell'organismo umano immaturo / feto (vedere paragrafo 5.3).

Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ciprofloxacina durante la gravidanza.

Allattamento

Ciprofloxacina è escreto nel latte materno. A causa del potenziale rischio di danno articolare, 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 da farmaci (ADRs) più comunemente segnalate sono nausea e diarrea.

Le ADR derivate da studi clinici e la sorveglianza post-marketing con ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) per ordine di categoria e frequenza sono elencate di seguito. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati da somministrazione orale ed endovenosa di ciprofloxacina.

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Infezioni e infestazioni		Superinfezi onimicoti che			
Patologie del Sistema Emolinfopoietico		Eosinofilia	Leucopeni a anemia Neutropeni a leucocitosi Trombocito penia Trombocite miai	Anemia emolitica, agranulocit osi pancitopen ia (pericolosa per la vita), Depression e del midollo osseo (pericolosa per la vita)	

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			L'edema allergico reazione allergica / angioedem a	Reazione anafilattica shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
Disturbi di nutrizione e metabolismo		Anoressia	Iperglicemi a Ipoglicemi a (vedere paragrafo 4.4)		
Disturbi psichiatrici*		Iperattività psicomotor ia / agitazione	Confusione e disorienta mento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depression e (che potenzialm ente culmina in ideazioni/p ensieri di suicidio o tentato suicidio o suicidio riuscito(ve dere paragrafo 4.4) Allucinazio ni	Reazioni psicotiche (che potenzilm nte culminano in ideazioni/p ensieri di suicidio o tentato suicidio o suicidio riuscito) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, ipomania
Disturbi del		Cefalea,	Parestesie	Emicrania	Neuropatia

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
sistema nervoso *		vertigini, disturbi del sonno, disturbi del gusto	e disestesie ipoestesia tremore convulsioni (incluso stato epiletticov edere paragrafo 4.4) Vertigini	Alterazione della coordinazi one Disturbi della deambulaz ione Disturbi del nervo olfattivo Ipertension e endocranic a e pseudotum or cerebr i	periferica e polineurop atia (vedere paragrafo 4.4)
Patologie dell'occhio *			Disturbi visivi (ad es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
Disturbi dell' Orecchio e del labirinto *			Tinnito, perdita dell'udito / Compromis sione dell'udito		
Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Patologie cardiache			Tachicardia		Aritmia ventricular e torsione di punta (riportati prevalente mente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungam

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
					ento del QT), QT prolungato all'ECG ** (vedere paragrafo 4.4 e 4.9)
Patologie vascolari			Vasodilataz ione, ipoten sione sincope	Vasculite	
Patologie respiratore, toraciche e mediastiniche			Dispnea (compresa la condizione asmatica)		
Patologie gastrointestinali	Nausea diarrea	vomito e dolori gastrointes tinali e addominali , dispepsia, flatulenza	colite associata ad Antibiotico terapia, incluso colite pseudome mbranosa (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4))	Pancreatite	
Patologie Epatobiliari		Aumento della bilirubina aumento delle transamina si	Ittero colestatico compromis sione della funzionalit à epatica, epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvono in insufficienz a epatica pericolosa per la vita) (vedere sezione	.

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
				4.4)	
Patologie della Pelle e del tessuto sottocutaneo		Rash prurito orticaria	Reazioni di fotosensibil ità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie eritema nodoso I eritema multiforme sindrome di Stevens - Johnson (potenzial mente letali) necrolisi epidermica tossica (potenzial mente letali)	Pustolosi esantemati ca acuta generalizza ta (AGEP), DRESS
Sistema muscolo- scheletrico e Tessuto connettivo *		Dolore muscolo- scheletrico (per esempio dolore alleestremi tà, dolore lombare, doloretora cico) artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare , tendinite, la rottura del tendine (prevalent emente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) esacerbazi one dei sintomi della miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
Patologie renali e urinari		Compromis sione della funzionalit à renale	Insufficienz a renale nefrite Tubulointer stiziale ematuria Cristalluria		

Sistemica Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenz a non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
			(vedi sezione 4.4)		
Classificazione per Sistemi e Organi	Comuni ≥ 1/100 to < 1/10	Non comuni ≥ 1/1 000 to < 1/100	Rari ≥ 1/10 000 to < 1/1000	Molto rari < 1/10 000	Frequenza non nota (non può essere stimata dai dati disponibili)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*		Astenia, Fe bbre	Edema, sudorazion e (iperidrosi)		.
Esami diagnostici		Aumento della fosfatasi alcalina ematica	Aumento amilasi Alterazione del livello diprotromb ina		Rapporto normalizza to internazion ale aumentata (in 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 agli arti, disturbi della deambulazione, neuropatie associate a parestesia, depressione, affaticamento, compromissione della memoria, disturbi del sonno e alterazione dell'udito, della vista, del gusto e dell'olfatto), sono stati segnalati in associazione con l'uso di chinoloni e fluorochinoloni, in alcuni casi indipendentemente da fattori di rischio preesistenti (vedere paragrafo 4.4).

** questi pazienti sono stati segnalati nel periodo postmarketing e sono stati osservati prevalentemente in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4)

Pazienti pediatrici

L'incidenza di artropatia, sopra,menzionata si riferisce ai dati raccolti in studi con gli adulti. Nei bambini, l'artropatia è segnalata reazione comune (vedere sezione 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

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.

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

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

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

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterico per uso sistemico appartenente alla classe dei fluorochinoloni; Codice ATC: J01MA02.

Meccanismo d'azione:

L'azione batterica della ciprofloxacina, in quanto antibatterico fluorochinolonic, è il risultato dell'inibizione della topo isomerasi di tipo II (DNA-girasi) e della topo isomerasi 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 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 al livello del sito bersaglio della DNA girasi e nella topo isomerasi IV, da cui risulta un variabile grado di resistenza crociata tra la ciprofloxacina e 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 spiegata 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>	S≤ 1 mg/L	R>1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae e 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 altro dosaggio.

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

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

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

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI
Aerobi Gram-positivi <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobi Gram - negativi <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Legionella spp.</i>

<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>
Anaerobi <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 PUO' COSTITUIRE UN PROBLEMA
--

Aerobi Gram-positivi <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)

Aerobi Gram-negativi <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 vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *

Anaerobi <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
--

MICROORGANISMI INTRINSICAMENTE RESISTENTI
--

Aerobi Gram-positivi <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
--

Aerobi Gram-negativi <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

Anaerobi <i>Eccetto quelli sopracitati</i>

Altri microrganismi <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</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, insieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi di 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 da 20 al 50 % circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

La resistenza alla ciprofloxacina si sviluppa lentamente e per stadi successivi (tipo "multi-step"). Lo sviluppo di resistenza mediata da plasmidi, quale si verifica con gli antibiotici β -lattamici, aminoglicosidi e tetracicline, non è mai stata osservata con la ciprofloxacina. È di interesse clinico che i batteri portatori di plasmidi mantengono completa sensibilità alla ciprofloxacina.

Grazie al particolare meccanismo d'azione, non sussiste inoltre alcuna resistenza crociata con tutte le altre sostanze antibiotiche non chinoloniche. La ciprofloxacina risulta pertanto altamente efficace anche in presenza di batteri resistenti, ad es. a aminoglicosidi, penicilline, cefalosporine, tetracicline e ad altri antibiotici.

Si osserva resistenza parallela con altri inibitori della girasi. Tuttavia, data l'elevata sensibilità primaria della maggior parte dei germi alla ciprofloxacina, con quest'ultima la resistenza parallela risulta meno pronunciata. Pertanto il farmaco risulta spesso efficace su patogeni resistenti agli inibitori della girasi meno attivi.

Per la sua struttura chimica, la ciprofloxacina è efficace sui batteri produttori di β -lattamasi.

La ciprofloxacina può essere impiegata in associazione ad un altro antibiotico. Gli studi in vitro con i patogeni abitualmente sensibili, eseguiti con ciprofloxacina associata ad antibiotici β -lattamici ed aminoglicosidi, hanno mostrato prevalentemente effetti additivi o indifferenti; un aumento sinergico dell'efficacia era relativamente rara ed effetti antagonisti rarissimi.

I possibili farmaci d'associazione comprendono:

- per pseudomonas: azlocillina, ceftazidima;
- per streptococchi: mezlocillina, azlocillina, altri antibiotici β -lattamici efficaci;
- per stafilococchi: antibiotici β -lattamici, in particolare isoxazolilpenicilline, vancomicina;
- per anaerobi: metronidazolo, clindamicina.

Antrace inalatorio - ulteriori informazioni

Il fondamento di questa indicazione è costituito dalle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina raggiunte nell'uomo. Sulla base dei risultati ottenuti nella scimmia, questo parametro viene considerato un indice in grado di predire il beneficio clinico del farmaco.

Le concentrazioni sieriche medie di ciprofloxacina raggiunte nei pazienti, sia adulti che pediatrici, sottoposti a trattamento orale ed endovenoso, sono pari o superiori a quelle che, nel modello di antrace inalatorio nella scimmia rhesus, sono risultate associate ad

un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza (vedere sezioni "Indicazioni terapeutiche" e "Proprietà farmacodinamiche"). La farmacocinetica della ciprofloxacina è stata valutata nell'uomo in diverse sottopopolazioni. Negli adulti, la concentrazione sierica media di picco allo stato stazionario è pari a 2,97 µg/ml con un regime orale di 500 mg ogni 12 ore, ed a 4,56 µg/ml con un regime e.v. di 400 mg ogni 12 ore. Per entrambi i regimi citati, la concentrazione sierica media di valle allo stato stazionario è pari a 0,2 µg/ml. In uno studio condotto in 10 pazienti pediatrici di età compresa fra i 6 ed i 16 anni, dopo due infusioni endovenose di 10 mg/kg della durata di 30 minuti, somministrata a distanza di 12 ore, si è ottenuta una concentrazione plasmatica media di picco 8,3 µg/ml, con concentrazioni di valle comprese fra 0,09 e 0,26 µg/ml. Dopo la seconda infusione endovenosa, il passaggio al regime orale di 15 mg/kg ogni 12 ore ha dato luogo, dopo la prima dose orale, ad una concentrazione media di picco di 3,6 µg/ml. I dati di sicurezza a lungo termine, riguardanti fra l'altro gli effetti sulla cartilagine, in seguito alla somministrazione di ciprofloxacina a pazienti pediatrici, sono limitati (vedere sezione "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso" per ulteriori informazioni).

È stato condotto uno studio controllato con placebo in scimmie rhesus esposte per via inalatoria ad una dose media di 11 DL₅₀ (intervallo 5-30 DL₅₀) di spore di *B. anthracis* (~5,5 x 10⁵). La concentrazione minima inibente (MIC) della ciprofloxacina per il ceppo di antrace usato in questo studio era di 0,08 µg/ml. Negli animali studiati, allo stato stazionario, le concentrazioni sieriche medie di ciprofloxacina raggiunte al T_{max} atteso (1 ora dopo la somministrazione orale) erano comprese fra 0,98 e 1,69 µg/ml, mentre le concentrazioni medie di valle, 12 ore dopo la somministrazione, erano comprese fra 0,12 e 0,19 µg/ml. Negli animali trattati con ciprofloxacina orale, per 30 giorni a partire da 24 ore dall'esposizione, la mortalità dovuta all'antrace è stata significativamente inferiore (1/9), rispetto al gruppo placebo (9/10) [p = 0,001]. L'unico animale deceduto di antrace nel gruppo ciprofloxacina è giunto a morte dopo il completamento del periodo di trattamento di 30 giorni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione orale di una compressa di CUSPIS 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.

<i>Concentrazioni sieriche medie di ciprofloxacina (mg/l) Dopo somministrazione orale (tempo dall'assunzione)</i>			
<i>tempo (h)</i>	<i>250 mg</i>	<i>500 mg</i>	<i>750 mg</i>
0.5	0.9	1,7	2,9
1.0	1.3	2.5	3.5
2.0	0.9	2.0	2.9
4.0	0.5	1.3	1.7
8.0	0.3	0.6	0.8
12.0	0.2	0.4	0.5

La biodisponibilità assoluta del farmaco è pari al 70-80%. La concentrazione sierica massima (C_{max}) e l'area totale sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) aumentano in maniera proporzionale alla dose.

Il confronto dei parametri farmacocinetici a regimi posologici di 2 e 3 volte al giorno non ha indicato il verificarsi di accumulo né per la ciprofloxacina né per i suoi metaboliti.

Dosi singole di 100-750 mg hanno dato luogo a concentrazioni sieriche massime (C_{max})dose dipendenti comprese fra 0,56 e 3,78 mg/L. Le concentrazioni sieriche crescono in modo proporzionale per dosi fino a 1000 mg.

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

Metabolismo

Sono state riscontrate piccole concentrazioni di 4 metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti M1-M3 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.

<i>Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)</i>		
<i>Via orale</i>	<i>Urine</i>	<i>Feci</i>
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 tubolare. 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 ed a metabolizzazione. 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 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), dopomun'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 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 rilevano 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/foto cancerogenicità mostrano un debole effetto foto mutageno e foto cancerogeno della ciprofloxacina *in vitro* ed in esperimenti animali. Questo effetto è paragonabile a quello di altri inibitori delle girasi.

Tossicità acuta

La tossicità acuta della ciprofloxacina per somministrazione orale è molto bassa.

<i>Specie</i>	<i>Via di somministrazione</i>	<i>DL₅₀ (mg/ml)</i>
topo	p.o.	~ 5000
ratto	p.o.	~ 5000
coniglio	p.o.	~ 2500
topo	e.v.	~ 290
ratto	e.v.	~ 145
coniglio	e.v.	~ 125
cane	e.v.	~ 250

Tossicità per somministrazioni ripetute (via orale)

Studi di tollerabilità subacuta (4 settimane)

Nel ratto, dosi fino a 100 mg/kg sono state ben tollerate. Nel cane sono state osservate reazioni pseudo-allergiche, dovute a rilascio di istamina.

Studi di tollerabilità subcronica (3 mesi)

Nel ratto, tutte le dosi fino a 500 mg/kg sono state ben tollerate. Nella scimmia sono state osservate cristalluria ed alterazioni tubolari renali dopo la dose più alta (135 mg/kg).

Studi di tollerabilità cronica (6 mesi)

Dosi fino a 500 mg/kg e 30 mg/kg sono state ben tollerate da ratti e scimmie, rispettivamente. In alcune scimmie del gruppo di dose superiore (90 mg/kg) erano presenti alterazioni tubolari renali distali.

Cancerogenesi

Dagli studi condotti nel topo (21 mesi) e nel ratto (24 mesi), con dosi giornaliere fino a ~ 1000 mg/kg e 125 mg/kg (portate a 250 mg/kg dopo 22 settimane), rispettivamente, non sono emersi dati indicativi di una potenziale cancerogenicità a nessun livello di dose.

Tossicologia riproduttiva

Studi di fertilità nel ratto

La fertilità, lo sviluppo intrauterino e postatale e la fertilità della generazione F1 non sono stati influenzati dalla ciprofloxacina.

Studi di embriotossicità

Non è stata dimostrata alcuna azione embriotossica o teratogena della ciprofloxacina.

Sviluppo perinatale e postatale nel ratto

Non sono stati rivelati effetti sullo sviluppo peri- e postnatale. Al termine del periodo di allattamento, gli esami istologici non hanno rivelato alcun segno di danno articolare nei giovani animali.

Mutagenesi

La ciprofloxacina è stata sottoposta ad una batteria di 8 test di mutagenesi *in vitro*, che sono risultati tutti negativi ad eccezione di 2 (il test di mutazione anterograda su cellule di linfoma murino ed il test di riparazione del DNA su coltura primaria di

epatociti di ratto). Tutti i test in vivo, peraltro, sono risultati negativi, per cui si è concluso che la sostanza non presenta un significativo potenziale mutageno. Questa valutazione è confermata dall'esito negativo degli studi di cangerogenesi a lungo termine nel topo e nel ratto.

Studi speciali di tollerabilità

È noto da studi comparativi negli animali, condotti sia con gli inibitori della DNA-girasi di prima generazione (come acidi nalidixico e pipemidico) che con quelli più recenti (norfloxacina ed ofloxacina), che questa classe di sostanze produce un quadro caratteristico di danni d'organo. Gli organi bersaglio sono rappresentati dal rene, dalla cartilagini delle articolazioni portanti negli animali in accrescimento e dall'occhio.

Tollerabilità renale

La cristallizzazione osservata negli studi animali si è verificata prevalentemente in condizioni di pH che non si riscontrano nell'uomo.

Rispetto ad un'infusione rapida, un'infusione lenta riduce il rischio di precipitazione di cristalli.

La precipitazione di cristalli all'interno dei tubuli renali non comporta necessariamente un danno renale. Negli studi animali il danno si è verificato solo a seguito di dosi elevate, con livelli di cristalluria anch'essi elevati. Ad esempio, anche alte dosi, pur causando sempre cristalluria, sono state tollerate per 6 mesi senza danni e senza reazioni da corpo estraneo in singoli tubuli renali distali.

Non è mai stato osservato danno renale in assenza di cristalluria. Pertanto, il danno renale osservato negli studi animali non deve, come ad es. nel caso degli aminoglicosidi, essere considerato un'azione tossica primaria della ciprofloxacina sul tessuto renale, ma una tipica reazione infiammatoria secondaria da corpo estraneo, dovuta alla precipitazione di un complesso cristallino di ciprofloxacina, magnesio e proteine.

Studi di 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 su cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

Studi volti ad escludere effetti catarattogenici

Sulla base delle indagini, si può affermare che, dal punto di vista tossicologico, il trattamento con ciprofloxacina non comporta alcun rischio di induzione di cataratta, tenuto conto che la somministrazione parenterale determina la massima biodisponibilità ed il trattamento si è protratto per 6 mesi.

Studi di tollerabilità retinica

La ciprofloxacina si lega alle strutture contenenti melanina, compresa la retina. Gli effetti potenziali della ciprofloxacina sulla retina non sono stati valutati in varie specie animali pigmentate. Il trattamento con ciprofloxacina non ha avuto effetto sulle strutture morfologiche della retina né sui reperti elettroretinografici.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Amido di mais, amido pregelatinizzato, cellulosa microcristallina, crosprovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol, titanio diossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non sono segnalati in letteratura fenomeni di incompatibilità per CUSPIS.

6.3 Periodo di Validità

3anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore

Blister di PVC/PVDC opaco e alluminio

Confezioni

CUSPIS 250 mg compresse rivestite con film: 10 compresse

CUSPIS 500 mg compresse rivestite con film: 6 compresse

CUSPIS 750 mg compresse rivestite con film: 12 compresse

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Farto Srl Farmaco Biochimico Toscano

Viale Alessandro Guidoni, 97

50127 Firenze - Italia

8 NUMERI DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CUSPIS 250 mg compresse film-rivestite - 10 compresse: AIC n. 037687011

CUSPIS 500 mg compresse film-rivestite - 6 compresse: AIC n. 037687023

CUSPIS 750 mg compresse film-rivestite - 12 compresse: AIC n. 037687035

9 DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO