

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1-DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CIPROFLOXACINA ZENTIVA 250 mg compresse rivestite con film

CIPROFLOXACINA ZENTIVA 500 mg compresse rivestite con film

CIPROFLOXACINA ZENTIVA 750 mg compresse rivestite con film

2-COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciprofloxacina Zentiva 250 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 291,5 mg (equivalente a ciprofloxacina 250 mg).

Ciprofloxacina Zentiva 500 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 582 mg (equivalente a ciprofloxacina 500 mg).

Ciprofloxacina Zentiva 750 mg compresse rivestite con film

Una compressa rivestita con film contiene:

ciprofloxacina cloridrato monoidrato 873 mg (equivalente a ciprofloxacina 750 mg).

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

3-FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Le compresse di Ciprofloxacina Zentiva 250 mg sono biconvesse, rivestite, di colore bianco, con scanalatura su un lato e con "4" marcato sull'altro.

Le compresse di Ciprofloxacina Zentiva 500 mg sono oblunghe, rivestite, di colore bianco, con scanalatura su un lato e con "5" marcato sull'altro.

Le compresse di Ciprofloxacina Zentiva 750 mg sono oblunghe, rivestite, di colore bianco, con "6" marcato su un lato.

4-INFORMAZIONI CLINICHE

4.1-Indicazioni terapeutiche

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

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

Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
- Esacerbazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva. Nella esacerbazione di broncopneumopatia cronica ostruttiva, Ciprofloxacina Zentiva deve essere usato soltanto quando l'uso di altri antibatterici comunemente raccomandati per il trattamento di queste infezioni sia considerato inadeguato
- Infezioni broncopolmonari nella fibrosi cistica o in caso bronchiectasi
- Polmonite

- Otite media cronica purulenta
- Esacerbazione di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
 - Cistite acuta non complicata. Nella cistite acuta non complicata, Ciprofloxacina Zentiva 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
- Infezioni dell'apparato genitale
 - 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 broncopulmonari in pazienti con fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite acuta
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

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

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

4.2-Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

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

Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Esacerbazione acuta di sinusite cronica	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	Da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite acuta non complicata	Da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
	Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg		
	Cistite complicata, Pielonefrite acuta	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite batterica	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche dovute a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica compresi i casi dovuti a ceppi sensibili di <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Almeno 14 giorni

Infezioni del tratto gastroenterico ed infezioni intraddominali	Diarrea di origine batterica, anche causata da <i>Shigella</i> spp. (eccetto la <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1) e trattamento empirico della diarrea del viaggiatore grave	500 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali dovute a batteri Gram-negativi	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli causate da batteri Gram-negativi	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Da 7 a 14 giorni	
Infezioni ossee ed articolari	Da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	Massimo 3 mesi	
Pazienti neutropenici con febbre sospettata di essere causata da una infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata 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>	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 appropriata. 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)
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.

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 m ²]	Creatinina sierica [μmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30-60	Da 124 a 168	250-500 mg ogni 12 ore
< 30	> 169	250-500 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	250-500 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	250-500 mg ogni 24 ore

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

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un 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 prodotti caseari (ad es. latte, 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 ciprofloxacina deve essere evitato nei pazienti che in passato hanno manifestato reazioni avverse gravi durante l'uso di medicinali contenenti chinoloni o fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8). Il trattamento di questi pazienti con ciprofloxacina deve essere iniziato soltanto in assenza di opzioni terapeutiche alternative e dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio (vedere anche paragrafo 4.3).

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

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

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

Studi epidemiologici indicano un aumento del rischio di aneurisma e dissezione dell'aorta, in particolare nei pazienti anziani, nonché di rigurgito aortico e mitralico dopo l'assunzione di fluorochinoloni. Casi di aneurisma e dissezione dell'aorta, talvolta complicati da rottura (anche fatale), e di rigurgito/incompetenza di una delle valvole cardiache sono stati osservati in pazienti trattati con fluorochinoloni (vedere paragrafo 4.8).

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

- sia per aneurisma e dissezione dell'aorta che per rigurgito aortico e mitralico/incompetenza aortica e mitralica (ad es., disturbi del tessuto connettivo quali sindrome di Marfan o sindrome di Ehlers-Danlos, sindrome di Turner, malattia di 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 dolori improvvisi all'addome, al torace o alla schiena, i pazienti devono essere avvisati della necessità di consultare immediatamente un medico al 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 è sconsigliata per il trattamento delle infezioni streptococciche, per insufficiente efficacia.

Infezioni dell'apparato genitale

Le uretriti gonococciche, le cerviciti, le epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata resistente ai fluorochinoloni. 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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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.

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

Infezioni intraddominali

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

Diarrea del viaggiatore

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

Infezioni ossee ed articolari

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

Antrace inalatorio

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

Popolazione pediatrica

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

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

Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica

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

Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

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

Altre particolari infezioni gravi

Altre infezioni gravi in conformità alle linee guida ufficiali o dopo attenta valutazione del rischio-beneficio, quando non possano essere usati altri trattamenti o dopo insuccesso della terapia convenzionale e quando la documentazione microbiologica giustifichi l'uso della ciprofloxacina.

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

Ipersensibilità

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

Tendinite e rottura di tendine

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

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 (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di tendinite e rottura di tendine è maggiore nei pazienti anziani, nei pazienti con compromissione renale, nei pazienti sottoposti a trapianto di organi solidi e in quelli trattati contemporaneamente con corticosteroidi. Pertanto, l'uso concomitante di corticosteroidi deve essere evitato.

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

Pazienti con miastenia grave

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

Patologie della vista

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

Fotosensibilità

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

Convulsioni

È noto che i 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 ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni psichiatriche

Reazioni psichiatriche possono manifestarsi anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere in pensieri/comportamenti di tipo autolesionistico che possono culminare con un tentato suicidio o con un suicidio completo. 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 ciprofloxacina devono essere avvisati di informare il medico prima di proseguire il trattamento qualora si manifestino sintomi di neuropatia quali dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento o debolezza, in modo da evitare l'insorgenza di una condizione potenzialmente irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Disturbi cardiaci

Si deve prestare particolare attenzione quando si utilizzano i fluorochinoloni, inclusa ciprofloxacina, 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 ipokaliemia, ipomagnesemia)
- patologia cardiaca (per esempio insufficienza cardiaca, infarto del miocardio, bradicardia)

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

(Vedere paragrafi 4.2 pazienti anziani, paragrafo 4.5, paragrafo 4.8, paragrafo 4.9)

Disglicemia

Come con gli altri chinoloni, sono stati riportati dei disturbi della glicemia, incluse sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia (vedere paragrafo 4.8), spesso nei pazienti diabetici in trattamento concomitante con un farmaco antidiabetico orale (es. glibenclamide), o con insulina.

Sono stati riportati dei casi di coma ipoglicemico. Pertanto, in tutti i pazienti diabetici viene raccomandato un attento monitoraggio della glicemia.

Apparato digerente

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

Rene e vie urinarie

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Funzionalità renale compromessa

Poiché la ciprofloxacina è largamente escreta immodificata per via renale, è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzionalità renale compromessa come riportato nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse dovute ad un accumulo di ciprofloxacina.

Sistema 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), si deve interrompere il trattamento.

Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

Resistenza

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

Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, duloxetina, agomelatina), che vengano somministrate concomitantemente. 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). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

Metotrexato

L'uso concomitante della ciprofloxacina con il metotrexato è sconsigliato (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.

4.5-Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e 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 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 la secrezione renale della ciprofloxacina; la loro contemporanea somministrazione determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ciprofloxacina.

Metoclopramide

La metoclopramide accelera l'assorbimento (orale) della ciprofloxacina portando ad una diminuzione del tempo per raggiungere il picco plasmatico. Non sono stati osservati effetti sulla biodisponibilità di ciprofloxacina.

Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C_{max} e dell'AUC della 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_{max} di un fattore 7, intervallo 4 - 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 - 24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

Metotrexato

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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

Un aumento transitorio nella concentrazione sierica di creatinina è stato osservato quando ciprofloxacina e medicinali contenenti ciclosporina sono stati somministrati contemporaneamente. Pertanto, è necessario periodicamente (due volte alla settimana) controllare le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

Antagonisti della Vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare il loro effetto anticoagulante. Sono stati segnalati numerosi casi di aumento dell'attività degli anticoagulanti orali nei pazienti trattati con agenti antibatterici, inclusi i fluorochinoloni. Questo rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente e quindi è difficile valutare il contributo del fluorochinolone all'aumento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale). Si deve eseguire un monitoraggio frequente dell'INR durante la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (e.g., warfarin, acenocoumarolo, fenprocumone o fluindione) e nel periodo immediatamente successivo.

Glibenclamide

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

Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isoenzima 1A2 del CYP450 come la fluvoxamina, può provocare un incremento dell'AUC e della C_{max} della duloxetina. Sebbene non ci siano dati clinici sulla possibile interazione con la ciprofloxacina, simili effetti possono essere attesi in caso di somministrazione concomitante. (vedere paragrafo 4.4).

Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della C_{max} e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la co-somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Lidocaina

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

Clozapina

In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, si è osservato un incremento delle concentrazioni sieriche di clozapina e di N-demetilclozapina rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare il paziente e di adattare opportunamente il dosaggio della clozapina durante la co-somministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C_{max} e l'AUC di sildenafil sono aumentate di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP450 1A2 inibisce in modo marcato il metabolismo dell'agomelatina con conseguente aumento dell'esposizione all'agomelatina di 60 volte. Sebbene non siano disponibili dati clinici relativi ad una possibile interazione con ciprofloxacina, inibitore moderato del CYP 450 1A2, effetti simili possono essere attesi a seguito di somministrazione concomitante (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

Zolpidem

La somministrazione contemporanea con ciprofloxacina può aumentare i livelli sanguigni di zolpidem; la somministrazione concomitante non è raccomandata.

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 (ADRs) più comunemente riportate sono la nausea e la diarrea.

Le reazioni avverse segnalate con ciprofloxacina (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate sotto,

classificate per frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). L'analisi di frequenza tiene conto dei dati derivati sia dalla somministrazione orale sia dalla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

Classificazione per Sistemi e Organi	Frequenza	Effetti indesiderati
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Non comune	Superinfezioni micotiche
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Non comune	Eosinofilia
	Raro	Leucopenia, Anemia, Neutropenia, Leucocitosi, Trombocitopenia, Trombocitosi
	Molto raro	Anemia emolitica, Agranulocitosi, Pancitopenia (pericolosa per la vita), Depressione del midollo osseo (pericolosa per la vita)
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Raro	Reazione allergica, Edema allergico/angioedema
	Molto raro	Reazione anafilattica, Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4), Reazione tipo malattia da siero
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Non comune	Anoressia
	Raro	Iperglicemia, Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Coma ipoglicemico (vedere paragrafo 4.4)
<i>Disturbi psichiatrici*</i>	Non comune	Iperattività psicomotoria / agitazione
	Raro	Confusione e disorientamento, Reazione ansiosa, Alterazione dell'attività onirica, Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/ pensieri suicidio tentativi di suicidio o suicidio compiuto) (vedere paragrafo 4.4.), Allucinazioni
	Molto raro	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidi o tentativi di suicidio o suicidio compiuto) (vedere paragrafo 4.4)
	Non nota	Mania, ipomania
<i>Patologie del sistema nervosa*</i>	Non comune	Cefalea, Capogiri, Disturbi del sonno, Disturbi del gusto
	Raro	Parestesia e Disestesia, Ipoestesia, Tremore, Convulsioni (incluso stato epilettico vedere paragrafo 4.4), Vertigine
	Molto raro	Emicrania, Alterazione della coordinazione, Disturbi della deambulazione, Disturbi del nervo olfattivo, Iperensione endocranica e pseudotumor cerebrali
	Non nota	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie dell'occhio*</i>	Raro	Disturbi visivi (ad esempio diplopia)
	Molto raro	Alterazioni della percezione cromatica
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>	Raro	Tinnito, Perdita dell'udito/calò dell'udito
<i>Patologie cardiache **</i>	Raro	Tachicardia
	Non nota	Aritmia ventricolare e torsione di punta (riportati prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Agenzia Italiana del Farmaco

<i>Patologie vascolari **</i>	Raro	Vasodilatazione, Ipotensione, Sincope
	Molto raro	Vasculite
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>	Raro	Dispnea (compresa l'asma)
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Comune	Nausea, Diarrea
	Non comune	Vomito, Dolori gastrointestinali e addominali, Dispepsia, Flatulenza
	Raro	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	Pancreatite
<i>Patologie epatobiliari</i>	Non comune	Incremento delle transaminasi, Incremento della bilirubina
	Raro	Compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Epatite
	Molto raro	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Non comune	Rash, Prurito, Orticaria
	Raro	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)
	Molto raro	Petecchie, Eritema multiforme, Eritema nodoso, Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita), Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)
	Non nota	Pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*</i>	Non comune	Dolore muscoloscheletrico (per es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico), Artralgia
	Raro	Mialgia, Artrite, Aumentato tono muscolare e crampi
	Molto raro	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)
<i>Patologie renali e urinarie</i>	Non comune	Compromissione della funzionalità renale
	Raro	Insufficienza renale, Ematuria, Cristalluria (vedere paragrafo 4.4), Nefrite tubulo-interstiziale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*</i>	Non comune	Astenia, Febbre
	Raro	Edema, Sudorazione (iperidrosi)
<i>Disturbi endocrini</i>	Non nota	Sindrome da Inappropriata Secrezione dell'Ormone Antidiuretico (SIADH).
<i>Esami diagnostici</i>	Non comune	Incremento della fosfatasi alcalina ematica
	Raro	Incremento dell'amilasi
	Non nota	Rapporto internazionale standardizzato aumentato (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 (includere 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, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. È stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzionalità 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 di ciprofloxacina in caso di sovradosaggio. Solamente una piccola quantità di ciprofloxacina (<10%) viene eliminata con la 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 farmacocinetica/farmacodinamica:

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

Meccanismo di resistenza:

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

È stata osservata resistenza mediata da plasmidi codificata da geni qnr.

Spettro di attività antibatterica:

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

Raccomandazioni EUCAST

Microrganismo	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae e</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
“Breakpoint non correlati a specie”	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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).

SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI	
Aerobi Gram-positivi	<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aerobi Gram-negativi	<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>
Anaerobi	<i>Mobiluncus</i>
Altri microrganismi	<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIE PER CUI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA	
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 mirabilis</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>
MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE 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 sopra citati</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.

(S): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti.

(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di *Bacillus anthracis*; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva.

L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.

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

5.2-Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 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 funzionalità renale normale è di circa 4-7 ore.

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

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

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

Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

5.3-Dati preclinici di sicurezza

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

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

Tollerabilità articolare:

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

6-INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1-Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Amido di mais

Cellulosa microcristallina

Crospovidone

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

Film di rivestimento (Opadry OYS 28905):

Ipromellosa

Macrogol 4000

Titanio diossido (E171)

6.2-Incompatibilità

Non pertinente

6.3-Periodo di validità

3 anni

6.4-Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5-Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore: Blister di PVC trasparente/alluminio.

Confezioni:

Compresse da 250 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 10 unità.

Compresse da 500 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 6 unità.

Compresse da 750 mg: le compresse sono disponibili in confezioni da 12 unità.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6-Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7-TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l. – Via P. Paleocapa n.7, 20121 Milano

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

Ciprofloxacina Zentiva 250 mg compresse rivestite con film

10 compresse AIC 038208017

Ciprofloxacina Zentiva 500 mg compresse rivestite con film

6 compresse AIC 038208029

Ciprofloxacina Zentiva 750 mg compresse rivestite con film

12 compresse AIC 038208031

9-DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 18 Aprile 2013

10-DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco