



## Ciproxin

Riportiamo di seguito il foglietto illustrativo fornito dall'Agenzia Italiana del Farmaco.

*Ultimo aggiornamento: 12/02/2020*

Visita la nostra sezione dedicata ai medicinali che potrebbero essere utili in viaggio su:

**FARMACIA DEL VIAGGIATORE**

Per saperne di più sulle malattie a cui prestare attenzione in viaggio per il mondo:

**SCHEDE MALATTIE E VACCINAZIONI**

Tutti i marchi appartengono ai legittimi proprietari; marchi di terzi, loghi, nomi di prodotti, nomi commerciali, nomi corporativi e di società citati sono marchi di proprietà dei rispettivi titolari o marchi registrati d'altre società e sono stati utilizzati a puro scopo esplicativo, senza alcun fine di violazione dei diritti di Copyright vigenti.

L'indicazione dei predetti marchi e loghi è funzionale ad una mera finalità descrittiva dei servizi erogati da Ambimed Group così come disciplinato dal D.Lgs n.30 del 10 Febbraio 2005.

Nel caso Ambimed Group avesse inavvertitamente violato la normativa vigente vogliate contattarci all'indirizzo email [info@ambimed-group.com](mailto:info@ambimed-group.com) al fine di provvedere alla pronta rimozione.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciproxin 500 mg/5 mL granuli e solvente per sospensione orale

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mL di sospensione ricostituita (1 cucchiaio dosatore) contengono 500 mg di ciprofloxacina.  
2,5 mL di sospensione ricostituita (½ cucchiaio dosatore) contengono 250 mg di ciprofloxacina.

Eccipienti: Saccarosio

Un cucchiaio dosatore (5 mL di sospensione) contiene circa 1,3 g di saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli e solvente per sospensione orale

Aspetto prima della ricostituzione:

Granuli: granuli bianchi o leggermente giallastri

Solvente: sospensione bianca o leggermente giallastra

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 500 mg/5 mL sospensione orale 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - Uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni 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 ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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 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	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	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 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	15 mL due volte al giorno (3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	da 5 mL due volte al giorno a 10 mL due volte al giorno (da 1 cucchiaino dosatore (da 5 mL) due volte al giorno a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg (corrispondente ad una dose singola di 10 mL = 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) come dose singola)		
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	7 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	10 mL come dose singola (corrispondente a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) come dose singola)	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	5 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	3 giorni
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg come dose singola	10 mL come dose singola (corrispondente a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg ed in mL</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose, corrispondenti a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL per dose	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose, corrispondenti ad un volume da 0,2 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL 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	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, corrispondenti ad un volume da 0,2 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno a 0,3 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 10 mL per dose	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg ed in mL</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose, corrispondenti a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL per dose	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

#### Modo di somministrazione

La sospensione orale può essere assunta indipendentemente dai pasti.

L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. La ciprofloxacina non deve essere ingerita assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

Se il paziente non è in grado di assumere la sospensione orale 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.

#### Aspetto del prodotto ricostituito:

Il prodotto ricostituito è una sospensione bianca o leggermente giallastra, dall'odore di fragola. Occasionalmente, la sospensione può contenere goccioline giallo-arancio e particelle globulari.

½ cucchiaino dosatore (circa 2,5 mL di sospensione) consente l'assunzione di circa 250 mg di ciprofloxacina

1 cucchiaino dosatore (circa 5,0 mL di sospensione) consente l'assunzione di circa 500 mg di ciprofloxacina.

Usare sempre il cucchiaino dosatore graduato per avere la dose esatta.

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### 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.

#### Infezioni del tratto urinario

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

E' prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere usata nelle cistiti non complicate in donne in pre-menopausa, sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto al trattamento di più lunga durata.

Questo è tanto più da prendere in considerazione a causa del livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

#### Infezioni intraddominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

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

#### Infezioni osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture

del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

#### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

#### Ipoglicemia

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

#### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

### Funzionalità renale compromessa

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

### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

### Metotrexato

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

### Interazione con test di laboratorio

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

### Contenuto di saccarosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono assumere Ciproxin 500 mg/5 mL. Poiché ogni cucchiaino dosatore da 5 mL di Ciproxin 500 mg/5 mL sospensione contiene 1,3 g di saccarosio, è necessario tenerne conto in termini di assunzione giornaliera. Il contenuto di saccarosio deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito. Ciproxin 500 mg/5 mL può danneggiare i denti.

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

Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Alimenti e latticini

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

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

##### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

### Antagonisti della vitamina K

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

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

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

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

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

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

### Allattamento al seno

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del</b>			Reazione allergica	Reazione anafilattica	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Sistema Immunitario</b>			Edema allergico / angioedema	Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio vedere paragrafo 4.4)	Mania, incluso ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens- Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrosi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloschelettr ico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentement e del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

#### Meccanismo di resistenza:

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

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

#### Spettro di attività antibatterica:

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
"Breakpoint" non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

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

\* I "breakpoint" non correlati alla specie sono stati determinati principalmente sulla base di dati farmacocinetici/farmacodinamici e sono indipendenti dalla distribuzione delle MIC per

specifiche specie. Devono essere usati solo per specie cui non sia stato assegnato un “breakpoint” specie-specifico e non per specie per le quali non siano raccomandate le prove di sensibilità.

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

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)

<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup> <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+*</sup> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 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.

La farmacocinetica della ciprofloxacina sospensione orale 250 mg/5 mL e 500 mg/5 mL è simile a quella delle compresse.

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

	Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	
	Somministrazione Orale	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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 ed 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 alla dose 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

Granuli:

Ipromellosa,  
Magnesio stearato,  
Poliacrilato dispersione 30%,  
Polisorbato 20,  
Povidone

Solvente:

Lecitina di soia,  
Trigliceridi saturi a catena media,  
Aroma di fragola,  
Saccarosio,  
Acqua depurata.

### 6.2 Incompatibilità

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

### 6.3 Periodo di validità

Validità del prodotto come confezionato per la vendita:

2 anni

Sospensione orale pronta per l'uso:

14 giorni

#### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Granuli:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Solvente:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Evitare di conservare il flacone capovolto.

Occasionalmente si osserva un sottile strato di colore giallo sopra la superficie di zucchero della sospensione. Questo non influenza le proprietà farmaceutiche del prodotto.

La sospensione pronta per l'uso è stabile solo per 14 giorni se conservata a temperatura ambiente al di sotto dei 30°C oppure in frigorifero (fra 2 °C e 8 °C). La sospensione orale non deve essere assunta dopo tale periodo. Non congelare la sospensione pronta per l'uso.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Granuli:

flacone da 30 mL di vetro scuro di tipo 3 con tappo a vite bianco opaco di PP/PE (a prova di bambino).

Solvente:

flacone da 150 mL di HDPE bianco con tappo a vite di PP a prova di bambino e con sigillo di garanzia.

Cucchiaino dosatore graduato:

Cucchiaino dosatore blu (PE) da 5 mL.

#### Confezioni:

Confezione da un flacone di vetro scuro contenente 15,9 g di granuli ed un flacone di HDPE bianco contenente 86 mL di solvente. La confezione è dotata di un cucchiaino dosatore graduato di plastica blu.

Confezione da cinque flaconi di vetro scuro contenenti 15,9 g di granuli e cinque flaconi di HDPE bianco contenenti 86 mL di solvente. La confezione è dotata di cinque cucchiaini dosatori graduati di plastica blu. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

#### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flacone piccolo contiene il principio attivo, il flacone grande contiene il solvente. Aprire i due flaconi.

#### Ricostituzione

- Tappo a prova di bambino: Premere sul tappo secondo le istruzioni ruotandolo in senso antiorario. Versare le microcapsule nel flacone grande contenente il solvente.
- Non versare acqua nella sospensione!
- Richiudere il flacone grande seguendo le istruzioni riportate sul tappo e agitare bene per circa 15 secondi. La miscela è così preparata correttamente; la sospensione è pronta per l'uso.

#### Come si assume la sospensione pronta per l'uso

Assumere la quantità prescritta di sospensione utilizzando il cucchiaino dosatore graduato. Non masticare le microcapsule presenti nella sospensione. Si può poi bere un po' d'acqua. Richiudere il flacone dopo l'uso seguendo le istruzioni riportate sul tappo. La sospensione pronta per l'uso è stabile per 14 giorni se conservata in frigorifero (fra 2 °C e 8 °C) o a temperatura ambiente al di sotto dei 30° C. Una volta completato il trattamento non riutilizzare il prodotto. **Agitare bene ogni volta prima dell'uso per circa 15 secondi.**

Il cucchiaino dosatore graduato fino al segno  $\frac{1}{2}$  corrisponde a 2,6 mL e contiene 2,5 mL di sospensione pronta per l'uso. Il cucchiaino dosatore graduato fino al segno  $\frac{1}{1}$  corrisponde a 5,2 mL e contiene 5,0 mL di sospensione pronta per l'uso. Usare sempre il cucchiaino dosatore graduato per dosare la quantità prescritta di ciprofloxacina sospensione 500 mg/5 mL.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

AIC 026664072

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

13 maggio 1998/9 ottobre 2010

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

10/2017

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 250 mg/5 mL granuli e solvente per sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

5 mL di sospensione ricostituita (1 cucchiaio dosatore) contengono 250 mg di ciprofloxacina.  
2,5 mL di sospensione ricostituita (½ cucchiaio dosatore) contengono 125 mg di ciprofloxacina.

Eccipienti: Saccarosio

Un cucchiaio dosatore (5 mL di sospensione) contiene circa 1,4 g di saccarosio

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli e solvente per sospensione orale

Aspetto prima della ricostituzione:

Granuli: granuli bianchi o leggermente giallastri

Solvente: sospensione bianca o leggermente giallastra

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 250 mg/5 mL sospensione orale 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - Uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni 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 ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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 di infezioni sostenute da certi batteri (ad es. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* o *Staphylococchi*) può richiedere dosi di ciprofloxacina più elevate e l'associazione con altri agenti antibatterici appropriati.

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

##### Adulti

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Infezioni delle basse vie respiratorie	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 7 a 14 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	15 mL due volte al giorno (3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno))	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	da 5 mL due volte al giorno a 10 mL due volte al giorno (da 1 cucchiaino dosatore (da 5 mL) due volte al giorno a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	3 giorni
	Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg (corrispondente ad una dose singola di 10 mL = 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) come dose singola)			
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	7 giorni
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	10 mL come dose singola (corrispondente a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) come dose singola)	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	3 giorni
	Febbre tifoide	500 mg due volte al giorno	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	7 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Dose giornaliera in mL (Numero di cucchiai dosatori da 5 mL)	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 10 mL due volte al giorno a 15 mL due volte al giorno (da 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno a 3 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	10 mL come dose singola (corrispondente a 2 cucchiai dosatori (da 5 mL) 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	10 mL due volte al giorno (2 cucchiai dosatori (da 5 mL) due volte al giorno)	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

### Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg ed in mL</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose, corrispondenti a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL per dose	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose, corrispondenti ad un volume da 0,2 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL 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, corrispondenti ad un volume da 0,2 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno a 0,3 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 10 mL 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, corrispondenti a 0,4 mL/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 15 mL per dose	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

#### Modo di somministrazione

La sospensione orale può essere assunta indipendentemente dai pasti.

L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. La ciprofloxacina non deve essere ingerita assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

Se il paziente non è in grado di assumere la sospensione orale 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.

#### Aspetto del prodotto ricostituito:

Il prodotto ricostituito è una sospensione bianca o leggermente giallastra, dall'odore di fragola. Occasionalmente, la sospensione può contenere goccioline giallo-arancio e particelle globulari.

½ cucchiaino dosatore (circa 2,5 mL di sospensione) consente l'assunzione di circa 125 mg di ciprofloxacina

1 cucchiaino dosatore (circa 5,0 mL di sospensione) consente l'assunzione di circa 250 mg di ciprofloxacina.

Usare sempre il cucchiaino dosatore graduato per avere la dose esatta.

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### 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.

### Infezioni del tratto urinario

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

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

### Infezioni intraddominali

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

### Diarrea del viaggiatore

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

### Infezioni osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

#### Ipoglicemia

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

#### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

#### Metotrexato

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

#### Interazione con test di laboratorio

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

#### Contenuto di saccarosio

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarasi-isomaltasi non devono assumere Ciproxin 250 mg/5 mL. Poiché ogni cucchiaino dosatore da 5 mL di Ciproxin 250 mg/5 mL sospensione contiene 1,4 g di saccarosio, è necessario tenerne conto in termini di assunzione giornaliera. Il contenuto di saccarosio deve essere preso in considerazione nei pazienti affetti da diabete mellito. Ciproxin 250 mg/5 mL può danneggiare i denti.

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

##### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

##### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

##### Alimenti e latticini

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

##### Probenecid

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

##### Metoclopramide

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

##### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

##### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

#### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

#### Antagonisti della vitamina K

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

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isoenzima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della C<sub>max</sub> 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 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 CYP450 1A2, riduce del 22% la clearance della lidocaina somministrata per via endovenosa. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che si verifichi un'interazione con ciprofloxacina, associata ad effetti indesiderati, dopo somministrazione concomitante.

#### Clozapina

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

#### Sildenafil

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

#### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 Gravidanza e allattamento

#### Gravidanza

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

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

#### Allattamento al seno

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

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

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

### 4.8 Effetti indesiderati

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopeni	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			a Trombocitosi	la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente e culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, incluso ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione e della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialment e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialment e pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloschelettrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemete del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

L'incidenza di artropatia (artralgia, artirte) 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 <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

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

#### 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. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

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

### Spettro di attività antibatterica:

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

#### Raccomandazioni EUCAST

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
"Breakpoint" non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

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

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

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

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)

<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i>

## *Ureaplasma urealitycum*

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

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

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

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

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 - 80%.

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

La farmacocinetica della ciprofloxacina sospensione orale 250 mg/5 mL e 500 mg/5 mL è simile a quella delle compresse.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	
	Somministrazione Orale

	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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 ed a metabolismo. L'1% della dose è escreto per via biliare. La ciprofloxacina è presente nella bile in concentrazioni elevate.

### Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

In 10 bambini con grave sepsi, la C<sub>max</sub> era pari a 6,1 mg/L (intervallo 4,6 - 8,3 mg/L), dopo un'infusione endovenosa di un'ora alla dose 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**

Granuli  
Ipromellosa,  
Magnesio stearato,  
Poliacrilato dispersione 30%,  
Polisorbato 20,  
Povidone

Solvente  
Lecitina di soia,  
Trigliceridi saturi a catena media,  
Aroma di fragola,  
Saccarosio,  
Acqua depurata

## **6.2 Incompatibilità**

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

## **6.3 Periodo di validità**

Validità del prodotto come confezionato per la vendita:  
2 anni

Sospensione orale pronta per l'uso:  
14 giorni

Agenzia Italiana del Farmaco

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

### Granuli:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### Solvente:

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Evitare di conservare il flacone capovolto.

Occasionalmente si osserva un sottile strato di colore giallo sopra la superficie di zucchero della sospensione. Questo non influenza le proprietà farmaceutiche del prodotto.

La sospensione pronta per l'uso è stabile solo per 14 giorni se conservata a temperatura ambiente al di sotto dei 30°C oppure in frigorifero (fra 2 °C e 8 °C). La sospensione orale non deve essere assunta dopo tale periodo. Non congelare la sospensione pronta per l'uso.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Granuli

flacone da 30 mL di vetro scuro di tipo 3 con tappo a vite bianco opaco di PP/PE (a prova di bambino).

### Solvente

flacone da 150 mL di HDPE bianco con tappo a vite di PP a prova di bambino e con sigillo di garanzia.

### Cucchiaino dosatore graduato

Cucchiaino dosatore blu (PE) da 5 mL.

### Confezioni:

Confezione da un flacone di vetro scuro contenente 7,95 g di granuli ed un flacone di HDPE bianco contenente 93 mL di solvente. La confezione è dotata di un cucchiaino dosatore graduato di plastica blu.

Confezione da due flaconi di vetro scuro contenenti 7,95 g di granuli e due flaconi di HDPE bianco contenenti 93 mL di solvente. La confezione è dotata di due cucchiaini dosatori graduati di plastica blu.

Confezione da cinque flaconi di vetro scuro contenenti 7,95 g di granuli e cinque flaconi di HDPE bianco contenenti 93 mL di solvente. La confezione è dotata di cinque cucchiaini dosatori graduati di plastica blu. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flacone piccolo contiene il principio attivo, il flacone grande contiene il solvente. Aprire i due flaconi.

### Ricostituzione

- Tappo a prova di bambino: Premere sul tappo secondo le istruzioni ruotandolo in senso antiorario. Versare le microcapsule nel flacone grande contenente il solvente.
- Non versare acqua nella sospensione!
- Richiudere il flacone grande seguendo le istruzioni riportate sul tappo e agitare bene per circa 15 secondi. La miscela è così preparata correttamente; la sospensione è pronta per l'uso.

### Come si assume la sospensione pronta per l'uso

Assumere la quantità prescritta di sospensione utilizzando il cucchiaino dosatore graduato. Non masticare le microcapsule presenti nella sospensione. Si può poi bere un po' d'acqua. Richiudere il flacone dopo l'uso seguendo le istruzioni riportate sul tappo. La sospensione pronta per l'uso è stabile per 14 giorni se conservata in frigorifero (fra 2 °C e 8 °C) o a temperatura ambiente al di sotto dei 30° C. Una volta completato il trattamento non riutilizzare il prodotto. **Agitare bene ogni volta prima dell'uso per circa 15 secondi.**

Il cucchiaino dosatore graduato fino al segno ½ corrisponde a 2,6 mL e contiene 2,5 mL di sospensione pronta per l'uso. Il cucchiaino dosatore graduato fino al segno 1/1 corrisponde a 5,2 mL e contiene 5,0 mL di sospensione pronta per l'uso. Usare sempre il cucchiaino dosatore graduato per dosare la quantità prescritta di ciprofloxacina sospensione 250 mg/5 mL.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

AIC 026664084

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

13 maggio 1998/9 ottobre 2010

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

10/2017

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 669,4 mg di ciprofloxacina cloridrato e 506 mg di ciprofloxacina, complessivamente pari a 1000 mg di ciprofloxacina.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio modificato

Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "C 1000 QD" su un lato e "BAYER" sull'altro.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato 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.

- Infezioni complicate e non complicate del rene e/o delle vie urinarie

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

#### Adulti

La dose abituale è una compressa (1000 mg) una volta al giorno per 7-14 giorni.

#### Popolazione pediatrica

Per mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato.

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale

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

Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> ]	Creatinina Sierica [µmol/L]	Dose Orale [mg]
> 30 <60	< 169	Vedere dosaggio abituale
≤ 30	≥ 169	

Compresi i pazienti emodializzati e in dialisi peritoneale	Una compressa di Ciproxin 500 mg a rilascio modificato al giorno. Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato non deve essere usato (vedere paragrafo 4.3)
--	---

#### *Pazienti con ridotta funzionalità epatica*

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

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le compresse di Ciproxin 1000 mg a rilascio modificato non devono essere masticate, né divise o frantumate prima dell'assunzione, altrimenti perdono le caratteristiche di rilascio modificato. Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti. L'assunzione a stomaco vuoto accelera l'assorbimento del principio attivo. Le compresse di ciprofloxacina non devono essere ingerite assieme a latte, derivati (ad es. yogurt) o bevande arricchite con sali minerali (ad es. succo d'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità alla ciprofloxacina, ad altri chinoloni o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1).
- Somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina (vedere paragrafo 4.5).
- Ridotta funzionalità renale (clearance della creatinina  $\leq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, oppure creatinina sierica  $\geq 169$   $\mu$ mol/L).

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

#### Bambini e adolescenti

L'uso di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato (vedere "Bambini e adolescenti" nel paragrafo 4.2).

#### Ipersensibilità

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

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, anche entro 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del

tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi.

Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto. Tenere l'arto interessato a riposo ed evitare ogni esercizio fisico inopportuno (dal momento che il rischio di rottura del tendine può aumentare).

Ciproxin deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di rottura di tendini legata all'uso di fluorochinoloni.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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). In caso di comparsa di fotosensibilizzazione la terapia deve essere interrotta.

#### Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina, come altri chinoloni, può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Nei pazienti epilettici o che hanno sofferto di precedenti disturbi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (per esempio abbassamento della soglia convulsiva, storia pregressa di convulsioni, circolazione cerebrale ridotta, alterazioni della struttura cerebrale od emorragia cerebrale). Ciproxin deve essere utilizzato solo qualora i benefici del trattamento superino i rischi, dato che questi pazienti risultano compromessi a causa di possibili effetti indesiderati a carico del SNC. Sono stati riportati casi di stato epilettico (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si verificano queste evenienze interrompere il trattamento.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia sensoriale o sensomotoria che hanno portato a parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza muscolare da soli o in associazione nei pazienti trattati con Ciproxin. Nei pazienti in trattamento con Ciproxin che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si verificano queste evenienze interrompere il trattamento con Ciproxin e istituire le misure appropriate.

#### Disturbi cardiaci

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

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

#### 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 sospendere subito Ciproxin 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.

### Funzionalità renale compromessa

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

### Fegato e vie biliari

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

### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

### Resistenza

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

### Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, 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 (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 ed altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

#### Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di Ciproxin 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 Ciproxin deve essere somministrato 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 H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

Metoclopramide accelera l'assorbimento di 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<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C<sub>max</sub> di un fattore 7, intervallo 4 - 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 - 24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

##### Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di Ciproxin, 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 dovrà controllare la teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

##### 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

Livelli sierici alterati (diminuiti od aumentati) di fenitoina sono stati osservati nei pazienti trattati contemporaneamente con ciprofloxacina e fenitoina. Per evitare la perdita di controllo degli attacchi associata alla diminuzione dei livelli di fenitoina e per prevenire gli effetti indesiderati legati al sovradosaggio della fenitoina quando la ciprofloxacina venga interrotta nei pazienti che assumano entrambi i medicinali, si raccomanda di monitorare la terapia con la fenitoina, comprese le misurazioni della concentrazione sierica della fenitoina, durante ed immediatamente dopo la co-somministrazione della ciprofloxacina con la fenitoina.

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

### Antidiabetici orali

Quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina ed antidiabetici orali, soprattutto sulfaniluree (per esempio glibenclamide, glimepiride) è stata osservata ipoglicemia, presumibilmente per l'intensificarsi dell'azione degli antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.8).

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un incremento dell'AUC e del  $C_{max}$  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 "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della  $C_{max}$  e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con Ciproxin e nel periodo immediatamente successivo (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

### Lidocaina

In soggetti sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di ciprofloxacina con medicinali contenenti lidocaina, un inibitore moderato dell'isozima CYP450 1A2 riduce del 22% la clearance della lidocaina somministrata per via endovenosa. Sebbene il trattamento con lidocaina sia ben tollerato, è possibile che si verifichi un'interazione con ciprofloxacina, associata 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 cosomministrazione con Ciproxin e nel periodo immediatamente successivo (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

### Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la  $C_{max}$  e AUC di sildenafil sono aumentate di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive Ciproxin 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 CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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.

### 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.

#### 4.6 Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità fetoneonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). 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). Quindi l'uso di Ciproxin non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, l'uso di Ciproxin non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

Per i loro effetti neurologici, i fluorochinoloni, compresa la ciprofloxacina, possono influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchine (vedere paragrafo 4.8). Ciò si manifesta in particolare in associazione con l'uso di bevande alcoliche.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse (ADRs) segnalate con Ciproxin (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate nella tabella sotto. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati relativi sia alla somministrazione orale che quella endovenosa di ciprofloxacina.

Le frequenze sono definite come:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),  
comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ),  
non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ),  
raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )  
molto raro ( $< 1/1.000$ ).

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza, sono riportate sotto "Non nota".

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non Nota (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
Infezioni ed Infestazioni		Superinfezioni micotiche			

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>Non Nota</b> (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo	Iperglicemia Ipoglicemia		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminante in ideazioni/ pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente e culminanti in ideazioni/ pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, inclusa ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>Non Nota</b> (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
				endocranica (pseudotumor cerebrali)	
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (ad esempio diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta* (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione e della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite (non infettiva)	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>Non Nota</b> (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialment e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialment e pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscolo-scheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentem nte del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazi one dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi		Rapporto internazionale standardizzato aumentato (in pazienti trattati con

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non Nota (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
					antagonisti della vitamina K)

\*Questi eventi sono stati segnalati nel periodo post-registrativo e sono stati osservati prevalentemente in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT (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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di marcato sovradosaggio orale ed acuto, è stata segnalata, in alcuni casi, tossicità renale reversibile.

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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria.

Oltre alle consuete misure di emergenza, (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere mantenuti ben idratati. 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.

##### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

##### Meccanismo di resistenza

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

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

### Spettro di attività antibatterica

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

### Raccomandazioni EUCAST

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

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

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

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

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)

<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup> <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+*</sup> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le compresse di Ciproxin a rilascio modificato sono formulate in modo da rilasciare il principio attivo più lentamente delle compresse a rilascio immediato. Circa il 35% della dose è contenuto in una componente a rilascio immediato, mentre il restante 65% è contenuto in una matrice a rilascio prolungato. Tutta la dose viene rilasciata prima che la compressa abbia raggiunto il tratto distale dell'intestino tenue.

In seguito alla somministrazione orale di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) dopo dose singola è pari a 15,3 mg•h/L (media geometrica). Concentrazioni plasmatiche massime di 2,70 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dopo la somministrazione.

Allo stato stazionario la biodisponibilità relativa ammonta a circa il 98% (intervallo di confidenza al 90%: 91 – 105%), a conferma dell'equivalenza della formulazione, per quanto attiene all'esposizione sistemica, rispetto ad una dose equipotente del trattamento standard al regime di 500 mg b.i.d.. L'esposizione al farmaco in termini di AUC allo stato stazionario è approssimativamente pari a 16,0 mg•h/L (media geometrica).

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

### Distribuzione

Durante il trattamento con Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato al regime di una compressa al giorno, concentrazioni di picco di circa 3,0 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dall'assunzione. L'emivita terminale è approssimativamente pari a 5 ore. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di valle di ciprofloxacina, al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (C<sub>24,ss</sub>), sono pari a 0,087 mg/L (media geometrica).

Allo stato stazionario non si osserva accumulo del farmaco.

La tabella che segue mostra le concentrazioni urinarie di ciprofloxacina (mg/L) dopo dose singola e allo stato stazionario, in seguito a monosomministrazione giornaliera di Ciproxin 1000 mg compresse a rilascio modificato [media (intervallo)]

	<b>Tempo dalla somministrazione [punto intermedio dell'intervallo di raccolta delle urine (intervallo di raccolta)]</b>			
	2 h (0 – 4 h)	6 h (4 – 8 h)	10 h (8 – 12 h)	18 h (12 – 24 h)
	<b>Concentrazioni in mg/L: media (intervallo)</b>			
Singola dose	397 (70 – 1614)	294 (30 – 1586)	121 (11 – 581)	58 (8,6 – 198)
Stato stazionario	589 (108 – 3030)	359 (26 – 1991)	160 (36 – 843)	65 (5,3 – 204)

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

	<b>Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)</b>	
	<b>Somministrazione Orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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.

### **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**

Ipromellosa, acido succinico, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, macrogoli, titanio diossido (E 171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PP/Alluminio

Confezione da 7 compresse a rilascio modificato

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.

Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayerhealthcare.com

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

AIC 026664146

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

29 luglio 2005/1 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 10/2017

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 334,8 mg di ciprofloxacina cloridrato e 253 mg di ciprofloxacina, complessivamente pari a 500 mg di ciprofloxacina.

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

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa a rilascio modificato

Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "C 500 QD" su un lato e "BAYER" sull'altro.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato 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.

- Infezioni non complicate delle vie urinarie

#### **4.3 Posologia e modo di somministrazione**

##### Adulti

La dose abituale è una compressa (500 mg) una volta al giorno per 3 giorni

##### Bambini e adolescenti

Per mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'impiego di Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti pediatrici di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato.

##### Pazienti anziani

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

##### Pazienti con ridotta funzionalità renale

Generalmente non è necessaria alcuna modifica di dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale da lieve a grave (clearance della creatinina inferiore o uguale a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> oppure creatinina sierica superiore o uguale a 2,0 mg/100 mL), compresi i pazienti in emodialisi o dialisi peritoneale. Tuttavia, in situazioni particolari, qualora si rendesse necessario un aggiustamento posologico, si dovrà ricorrere ad una differente formulazione di Ciproxin.

##### Pazienti con ridotta funzionalità epatica

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

##### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite intere con un po' di liquido. Le compresse di Ciproxin 500 mg a rilascio modificato non devono essere masticate, né divise o frantumate prima dell'assunzione, altrimenti

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

Se il paziente non è in grado di assumere le compresse (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 alla ciprofloxacina, 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

#### Bambini e adolescenti

L'uso di Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato nei pazienti di età inferiore ai 18 anni non è raccomandato (vedere "Bambini e adolescenti" nel paragrafo 4.2).

#### Ipersensibilità

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

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, anche entro 48 ore di trattamento. L'infiammazione e rottura del tendine possono avvenire anche diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi.

Alla comparsa dei primi segni di tendinite, (dolore e/o edema, infiammazione), il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto. Tenere l'arto interessato a riposo ed evitare ogni esercizio fisico inopportuno (dal momento che il rischio di rottura del tendine può aumentare).

Ciproxin deve essere usato con cautela nei pazienti con anamnesi di rottura di tendini legata all'uso di fluorochinoloni.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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). In caso di comparsa di fotosensibilizzazione la terapia deve essere interrotta.

### Sistema Nervoso Centrale

E' noto che la ciprofloxacina, come gli altri chinoloni può provocare convulsioni o abbassare la soglia convulsiva. Nei pazienti epilettici o che hanno sofferto di precedenti disturbi del Sistema Nervoso Centrale (SNC) (per esempio abbassamento della soglia convulsiva, storia pregressa di convulsioni, circolazione cerebrale ridotta, alterazioni della struttura cerebrale od emorragia cerebrale) Ciproxin deve essere utilizzato solo qualora i benefici del trattamento superino i rischi dato che questi pazienti risultano compromessi a causa di effetti indesiderati a carico del SNC. Sono stati riportati casi di stato epilettico (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si verificano queste evenienze interrompere il trattamento.

Sono stati segnalati casi di polineuropatia sensoriale o sensomotoria che hanno portato a parestesia, ipoestesia, disestesia o debolezza muscolare, da soli o in associazione, nei pazienti trattati con Ciproxin. Nei pazienti in trattamento con Ciproxin che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

Si sono manifestate reazioni psichiatriche anche dopo la prima somministrazione di fluorochinoloni, inclusa la ciprofloxacina. In casi rari, depressione o reazioni psicotiche possono evolvere a ideazioni/pensieri suicidari culminanti in tentativi di suicidio o suicidio (vedere paragrafo 4.8). Nel caso si verificano queste evenienze interrompere il trattamento con Ciproxin e istituire le misure appropriate.

### Disturbi cardiaci

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

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

### 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 sospendere subito Ciproxin 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

Poichè la ciprofloxacina è in gran parte escreta immodificata per via renale, è necessario aggiustare la dose nei pazienti con compromissione della funzionalità renale come descritto nel paragrafo 4.2 per evitare un aumento delle reazioni avverse al farmaco causato da un accumulo di ciprofloxacina.

### Fegato e vie biliari

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

### Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi

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

### Resistenza

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

### Citocromo P450

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e può così provocare un incremento nelle concentrazioni sieriche di sostanze metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, olanzapina, ropinirolo, tizanidina, 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 (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 ed altre forme di interazione**

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

#### Farmaci noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di Ciproxin 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 Ciproxin deve essere somministrato 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 H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina (incremento della C<sub>max</sub> di un fattore 7, intervallo 4 - 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 - 24), somministrata in concomitanza con ciprofloxacina. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

##### Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di Ciproxin, 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 dovrà controllare la teofillinemia, eventualmente riducendo la dose della teofillina (vedere "Citocromo P 450" nel paragrafo 4.4).

##### 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

Livelli sierici alterati (diminuiti od aumentati) di fenitoina sono stati osservati nei pazienti trattati contemporaneamente con ciprofloxacina e fenitoina. Per evitare la perdita di controllo degli attacchi associata alla diminuzione dei livelli di fenitoina e per prevenire gli effetti indesiderati legati al sovradosaggio della fenitoina quando la ciprofloxacina venga interrotta nei pazienti che assumano entrambi i medicinali, si raccomanda di monitorare la terapia con la fenitoina, comprese le misurazioni della concentrazione sierica della fenitoina, durante ed immediatamente dopo la co-somministrazione della ciprofloxacina con la fenitoina.

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

##### Antidiabetici orali

Quando sono stati somministrati contemporaneamente ciprofloxacina ed antidiabetici orali, soprattutto sulfaniluree (per esempio glibenclamide, glimepiride) è stata osservata ipoglicemia, presumibilmente per l'intensificarsi dell'azione degli antidiabetici orali (vedere paragrafo 4.8).

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con inibitori forti dell'isoenzima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e  $C_{max}$  di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

In uno studio clinico è stato dimostrato che l'uso concomitante di ropinirolo e ciprofloxacina, un moderato inibitore dell'isoenzima 1A2 del CYP450, dà luogo a un incremento della  $C_{max}$  e dell'AUC del ropinirolo rispettivamente del 60% e dell'84%. Si consiglia di controllare l'eventuale insorgenza di effetti indesiderati indotti dal ropinirolo e di adattarne opportunamente il dosaggio durante la cosomministrazione con Ciproxin e nel periodo immediatamente successivo (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

#### Lidocaina

In soggetti sani è stato dimostrato che l'uso concomitante di ciprofloxacina con medicinali contenenti lidocaina, un inibitore moderato dell'isoenzima CYP450 1A2, riduce 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 cosomministrazione con Ciproxin e nel periodo immediatamente successivo (vedere "Citocromo P450" nel paragrafo 4.4).

#### Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la  $C_{max}$  e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive Ciproxin 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 CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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.

#### Alimenti e latticini

Il calcio assunto con gli alimenti durante i pasti non influenza in modo significativo l'assorbimento della ciprofloxacina. 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.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

### *Gravidanza*

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato

effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). 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). Quindi l'uso di Ciproxin non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Allattamento

La ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Per il possibile rischio di danno articolare, l'uso di Ciproxin non è raccomandato durante l'allattamento (vedere paragrafo 5.3).

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

Per i loro effetti neurologici, i fluorochinoloni, compresa la ciprofloxacina, possono influenzare i tempi di reazione, in maniera tale da compromettere la capacità di guida e l'uso di macchine (vedere paragrafo 4.8). Ciò si manifesta in particolare in associazione con l'uso di bevande alcoliche.

#### 4.9 Effetti indesiderati

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

Le reazioni avverse (ADRs) segnalate con Ciproxin (terapia orale, endovenosa e sequenziale) nell'ambito delle sperimentazioni cliniche e durante la fase post-marketing sono riportate nella tabella sotto. L'analisi di frequenza tiene conto dei dati relativi sia alla somministrazione orale che quella endovenosa di ciprofloxacina.

Le frequenze sono definite come:

molto comune ( $\geq 1/10$ ),

comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

molto raro ( $< 1/1.000$ ).

Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza, sono riportate sotto "Non nota".

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non Nota (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitemia	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>Non Nota</b> (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
				siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito e dell'assunzione di cibo	Iperglicemia Ipoglicemia		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/ pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, incluso ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica (pseudotumor cerebri)	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (ad esempio diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare e torsione di punta* (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie,</b>			Dispnea (compresa		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non Comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto Raro</b>	<b>Non Nota</b> (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
<b>Toraciche e Mediastiniche</b>			l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite (non infettiva)	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico o (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione		

Classificazione per Sistemi e Organi	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro	Non Nota (frequenza non stimabile dai dati disponibili)
Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione			(iperidrosi)		
Esami Diagnostici		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Alterazione del livello di protrombina Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

\*Questi eventi sono stati segnalati nel periodo post-registrativo e sono stati osservati prevalentemente in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento del QT (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 <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di marcato sovradosaggio orale ed acuto, è stata segnalata, in alcuni casi, tossicità renale reversibile.

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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria.

Oltre alle consuete misure di emergenza, (svuotamento gastrico seguito da somministrazione di carbone attivo), si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. I pazienti devono essere mantenuti ben idratati. 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.

### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica:

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

### Meccanismo di resistenza:

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

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

### Spettro di attività antibatterica:

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

### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas spp.</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> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> e <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 alla specie*	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

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

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

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

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+*</sup> <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+*</sup> <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> Eccetto quelli sopracitati
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Le compresse di Ciproxin a rilascio modificato sono formulate in modo da rilasciare il principio attivo più lentamente delle compresse a rilascio immediato. Circa il 35% della dose è contenuto in una componente a rilascio immediato, mentre il restante 65% è contenuto in una matrice a rilascio prolungato. Tutta la dose viene rilasciata prima che la compressa abbia raggiunto il tratto distale dell'intestino tenue.

In seguito alla somministrazione orale di Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato, la ciprofloxacina viene assorbita rapidamente e quasi completamente. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) dopo dose singola è pari a 7,24 mg•h/L (media geometrica). Concentrazioni plasmatiche massime di 1,42 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 4 ore dopo la somministrazione.

Allo stato stazionario la biodisponibilità relativa ammonta a circa il 97% (intervallo di confidenza al 90%: 89 – 107%), a conferma dell'equivalenza della formulazione, per quanto attiene all'esposizione sistemica, rispetto ad una dose equipotente del trattamento standard al regime di 250 mg b.i.d.. L'esposizione al farmaco in termini di AUC allo stato stazionario è approssimativamente pari a 7,77 mg•h/L (media geometrica).

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

### Distribuzione

Durante il trattamento con Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato al regime di una compressa al giorno, concentrazioni di picco di circa 1,54 mg/L (media geometrica) vengono raggiunte da 1 a 2,5 ore dall'assunzione. L'emivita terminale è approssimativamente pari a 5 ore. Allo stato stazionario, le concentrazioni plasmatiche di valle di ciprofloxacina, al termine dell'intervallo fra le somministrazioni (C<sub>24,ss</sub>), sono pari a 0,033 mg/L (media geometrica).

Allo stato stazionario non si osserva accumulo del farmaco.

La tabella che segue mostra le concentrazioni urinarie di ciprofloxacina (mg/L) dopo dose singola e allo stato stazionario, in seguito a monosomministrazione giornaliera di Ciproxin 500 mg compresse a rilascio modificato [media (intervallo)]

	<b>Tempo dalla somministrazione [punto intermedio dell'intervallo di raccolta delle urine (intervallo di raccolta)]</b>			
	2 h (0 – 4 h)	6 h (4 – 8 h)	10 h (8 – 12 h)	18 h (12 – 24 h)
	<b>Concentrazioni in mg/L: media (intervallo)</b>			
Singola dose	338 (70 – 896)	137 (26 – 289)	57 (7,5 – 174)	27 (12 – 55)
Stato stazionario	368 (73 – 968)	166 (30 – 298)	53 (15 – 143)	30 (7,7 – 71)

### Metabolismo

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

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

### Eliminazione

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

<b>Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)</b>		
	<b>Somministrazione Orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>

Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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.

### 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

Ipromellosa, acido succinico, crospovidone, silice colloidale anidra, magnesio stearato, macrogoli, titanio diossido (E 171).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di PP/Alluminio

Confezione da 3 compresse a rilascio modificato

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayerhealthcare.com

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

AIC 026664122

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

29 luglio 2005/1 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Determinazione AIFA del 10/2017

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 400 mg/200 mL soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flacone da 200 mL di soluzione per infusione contiene 400 mg di ciprofloxacina. Il contenuto di cloruro di sodio è di 1800 mg (30,8 mmol).

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, quasi incolore o leggermente giallastra.

Il pH della soluzione varia da 3,9 a 4,5.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 400 mg/200 mL soluzione per infusione 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 ossee ed articolari
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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 / 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.

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile.

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

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

### Adulti

<b>Indicazioni</b>		<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
	Prostatite	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)
Infezioni dell'apparato genitali	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre 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	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni ossee ed articolari		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

### Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di trattamento parenterale 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 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

<b>Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina Sierica [μmol/L]</b>	<b>Dose Endovenosa [mg]</b>
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 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

La soluzione per infusione di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se torbida.

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciproxin 400 mg e di 30 minuti per Ciproxin 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente che il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### 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 epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata 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.

#### 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 osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

### Ipoglicemia

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

#### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazione con test di laboratorio

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

#### Reazioni nella sede d'iniezione

Reazioni locali nella sede d'iniezione sono state segnalate a seguito di somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, risultando più frequenti se il tempo d'infusione viene ridotto a 30 minuti o meno. Possono

manifestarsi come reazioni cutanee locali, che regrediscono rapidamente a completamento dell'infusione. Ulteriori somministrazioni e.v. non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrano nuovamente o peggiorino.

#### Contenuto di NaCl

Nei pazienti che richiedono un apporto di sodio controllato (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.) è necessario tenere conto del contenuto di sodio del prodotto (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

##### Probenecid

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

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

##### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

### Antagonisti della vitamina K

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare l'azione di quest'ultimo. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante e nel periodo immediatamente successivo. La somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es: warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione).

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

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

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 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 al seno

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

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea, diarrea, vomito, incremento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni nella sede di iniezione ed infusione.

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente e culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio (vedere paragrafo 4.4)	Mania, inclusa ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					(vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico)	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		Artralgia		d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministrazione endovenosa)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa o sequenziale (terapia endovenosa seguita da terapia orale):

Comune:	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
Non comune:	Trombocitopenia, Trombocitosi, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigine, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro:	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura di tendine

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### 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. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

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

#### Spettro di attività antibatterica

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125$ mg/L	$R > 2$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 0,5$ mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L
"Breakpoint" non correlati alla specie*	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L

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

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

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

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>

<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50</math> % in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito ad infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare fino alla dose di 400 mg per via endovenosa.

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

Un'infusione e.v. di 200 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, producono un'area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) equivalente.

Analogamente, un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 500 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, sono bioequivalenti in termini di AUC.

La dose endovenosa di 400 mg, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore, produce una concentrazione sierica di picco ( $C_{max}$ ) simile a quella che si osserva con una dose orale di 750 mg.

Un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti ogni 8 ore è equivalente, in termini di AUC, ad un regime orale di 750 mg 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 funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

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 alla dose 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**

Acido lattico soluzione al 20%,  
Sodio cloruro,  
Acido cloridrico concentrato,  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente a meno che sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o farmaci per infusione. I segni fisici dell'incompatibilità sono rappresentati per esempio dalla precipitazione, dall'intorbidimento e dalla decolorazione.

L'incompatibilità si manifesta con tutti i farmaci o le soluzioni per infusione che siano fisicamente o chimicamente instabili al pH della soluzione stessa (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), specialmente con quelle tamponate a pH alcalino (il pH delle soluzioni di Ciproxin per infusione varia da 3,9 a 4,5).

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

E' stato dimostrato che la stabilità chimico-fisica del prodotto dopo apertura è di 24 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che l'apertura del flacone e la miscelazione con altre soluzioni per infusione non sia stata eseguita in condizioni tali da escludere il rischio di contaminazione microbica. In caso contrario la durata e le condizioni di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il flacone nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Flacone di vetro incolore di tipo 2 internamente siliconizzato, con tappo grigio siliconizzato di gomma clorobutilica (con rivestimento in PTFE) o bromobutilica.

Confezioni da 1 o 5 flaconi, contenenti 200 mL di soluzione per infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ciproxin soluzione per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer e di Ringer lattato, le soluzioni glucosate al 5% ed al 10% e la soluzione di fruttosio al 5% ed al 10%. Per il possibile rischio di contaminazione e per la sensibilità alla luce, qualora Ciproxin soluzione per infusione venga unito ad altre soluzioni per infusione compatibili, la soluzione ottenuta deve essere somministrata poco dopo la preparazione.

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere i flaconi dalla scatola solo immediatamente prima dell'uso. Alla luce del giorno la piena efficacia della soluzione è garantita per un periodo di tre giorni.

Flacone monouso.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente (15 – 25°C).

Per comodità d'impiego, il tappo del flacone deve essere penetrato nel suo anello centrale. La penetrazione dell'anello esterno può danneggiare il tappo stesso.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 400 mg/200 mL – 1 flacone AIC 026664058

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

11 dicembre 1998/9 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 200 mg/100 mL soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flacone da 100 mL di soluzione per infusione contiene 200 mg di ciprofloxacina. Il contenuto di cloruro di sodio è di 900 mg (15,4 mmol).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, quasi incolore o leggermente giallastra.

Il pH della soluzione varia da 3,9 a 4,5.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 200 mg/100 mL soluzione per infusione 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 ossee ed articolari
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite

- 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 / 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.

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile.

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 (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni dell'apparato genitali	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre 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	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni ossee ed articolari		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

#### Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso
-------------	------------------------	---

		<b>il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di trattamento parenterale 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 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

<b>Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina Sierica [µmol/L]</b>	<b>Dose Endovenosa [mg]</b>
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 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

La soluzione per infusione di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se torbida.

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciproxin 400 mg e di 30 minuti per Ciproxin 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente che il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6).

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

#### 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 epididimo-orchiti e la malattia infiammatoria pelvica possono essere causate da *Neisseria gonorrhoeae* isolata 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.

#### 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 osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi possono venire inaspriti (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).

### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

### Ipoglicemia

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

### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

### Funzionalità renale compromessa

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

### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazione con test di laboratorio

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

#### Reazioni nella sede d'iniezione

Reazioni locali nella sede d'iniezione sono state segnalate a seguito di somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, risultando più frequenti se il tempo d'infusione viene ridotto a 30 minuti o meno. Possono manifestarsi come reazioni cutanee locali, che regrediscono rapidamente a completamento dell'infusione. Ulteriori somministrazioni e.v. non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrono nuovamente o peggiorino.

#### Contenuto di NaCl

Nei pazienti che richiedono un apporto di sodio controllato (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.) è necessario tenere conto del contenuto di sodio del prodotto (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

##### Probenecid

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

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

La tizanidina non dev'essere somministrata insieme con la ciprofloxacina (vedere paragrafo 4.3). In uno studio clinico in volontari sani si è osservato un incremento nelle concentrazioni sieriche della tizanidina

(incremento della  $C_{max}$  di un fattore 7, intervallo 4 - 21; incremento dell'AUC di un fattore 10, intervallo 6 - 24), somministrata in concomitanza con Ciproxin. L'incremento delle concentrazioni sieriche di tizanidina è associato ad un effetto ipotensivo e sedativo potenziato.

#### Metotrexato

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

#### Teofillina

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

#### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

#### Antagonisti della vitamina K

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

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e  $C_{max}$  di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

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

#### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

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

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

### Allattamento al seno

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

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea, diarrea, vomito, incremento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni nella sede di iniezione ed infusione.

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, inclusa ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico vedere paragrafo 4.4)	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
			Vertigine	nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromission e della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialment e pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialment e pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloschelettrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloschelettrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemete del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministrazioni endovenose)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa o sequenziale (terapia endovenosa seguita da terapia orale):

Comune:	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
Non comune:	Trombocitopenia, Trombocitosi, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigine, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro:	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura di tendine

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### 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. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

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

#### Spettro di attività antibatterica

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

#### Raccomandazioni EUCAST

<b>Microrganismi</b>	<b>Sensibile</b>	<b>Resistente</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
"Breakpoint" non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

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

dosaggio.

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

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

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <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> *

<p><i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b></p>
<p><u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobi</u> Eccetto quelli sopracitati</p>
<p><u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito ad infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare fino alla dose di 400 mg per via endovenosa.

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

Un'infusione e.v. di 200 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, producono un'area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) equivalente.

Analogamente, un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 500 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, sono bioequivalenti in termini di AUC.

La dose endovenosa di 400 mg, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore, produce una concentrazione sierica di picco ( $C_{max}$ ) simile a quella che si osserva con una dose orale di 750 mg.

Un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti ogni 8 ore è equivalente, in termini di AUC, ad un regime orale di 750 mg 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 funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

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 alla dose 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**

Acido lattico soluzione al 20%,  
Sodio cloruro,  
Acido cloridrico concentrato,  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente a meno che sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o farmaci per infusione. I segni fisici dell'incompatibilità sono rappresentati per esempio dalla precipitazione, dall'intorbidimento e dalla decolorazione.

L'incompatibilità si manifesta con tutti i farmaci o le soluzioni per infusione che siano fisicamente o chimicamente instabili al pH della soluzione stessa (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), specialmente con quelle tamponate a pH alcalino (il pH delle soluzioni di Ciproxin per infusione varia da 3,9 a 4,5).

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

E' stato dimostrato che la stabilità chimico-fisica del prodotto dopo apertura è di 24 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che l'apertura del flacone e la miscelazione con altre soluzioni per infusione non sia stata eseguita in condizioni tali da escludere il rischio di contaminazione microbica. In caso contrario la durata e le condizioni di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il flacone nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Flacone di vetro incolore di tipo 2 internamente siliconizzato, con tappo grigio siliconizzato di gomma clorobutilica (con rivestimento in PTFE) o bromobutilica.

Confezioni da 1, 5 o 40 flaconi, contenenti 100 mL di soluzione per infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ciproxin soluzione per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer e di Ringer lattato, le soluzioni glucosate al 5% ed al 10% e la soluzione di fruttosio al 5% ed al 10%. Per il possibile rischio di contaminazione e per la sensibilità alla luce, qualora Ciproxin soluzione per infusione venga unito ad altre soluzioni per infusione compatibili, la soluzione ottenuta deve essere somministrata poco dopo la preparazione.

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere i flaconi dalla scatola solo immediatamente prima dell'uso. Alla luce del giorno la piena efficacia della soluzione è garantita per un periodo di tre giorni.

Flacone monouso.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente (15 – 25°C).

Per comodità d'impiego, il tappo del flacone deve essere penetrato nel suo anello centrale. La penetrazione dell'anello esterno può danneggiare il tappo stesso.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 200 mg/100 mL – 1 flacone AIC 026664045

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

29 ottobre 1994/9 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 100 mg/50 mL soluzione per infusione

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni flacone da 50 mL di soluzione per infusione contiene 100 mg di ciprofloxacina. Il contenuto di cloruro di sodio è di 450 mg (7,7 mmol).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, quasi incolore o leggermente giallastra.

Il pH della soluzione varia da 3,9 a 4,5.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 100 mg/50 mL soluzione per infusione 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 ossee ed articolari
  
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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 / 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.

A discrezione del medico, dopo l'iniziale somministrazione endovenosa, se clinicamente indicato, il trattamento può essere proseguito per via orale con le compresse o la sospensione. Il trattamento e.v. deve essere proseguito per via orale appena possibile.

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 (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	400 mg tre volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Pielonefrite complicata e non complicata	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 21 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 2 a 4 settimane (acuta)

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso il passaggio alla terapia orale appena possibile)
Infezioni dell'apparato genitali	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre 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	400 mg due volte al giorno	1 giorno
	Diarrea causata da <i>Shigella dysenteriae</i> tipo 1	400 mg due volte al giorno	5 giorni
	Diarrea causata da <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg due volte al giorno	3 giorni
	Febbre tifoide	400 mg due volte al giorno	7 giorni
	Infezioni intraddominali sostenute da batteri Gram-negativi	da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 5 a 14 giorni
Infezioni della cute e dei tessuti molli		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni ossee ed articolari		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	massimo 3 mesi
Pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 400 mg due volte al giorno a 400 mg tre volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di terapia parenterale. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		400 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

#### Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (compreso
-------------	------------------------	---

		<b>il passaggio alla terapia orale appena possibile)</b>
Fibrosi cistica	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 6 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno a 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone che necessitano di trattamento parenterale 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 400 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno, per un massimo di 400 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

<b>Clearance della Creatinina [mL/min/ 1,73m<sup>2</sup>]</b>	<b>Creatinina Sierica [μmol/L]</b>	<b>Dose Endovenosa [mg]</b>
> 60	< 124	Vedere dosaggio abituale
30 – 60	124 - 168	200 – 400 mg ogni 12 ore
<30	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore
Pazienti emodializzati	> 169	200 – 400 mg ogni 24 ore (dopo la dialisi)
Pazienti in dialisi peritoneale	> 169	200 – 400 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

La soluzione per infusione di ciprofloxacina deve essere controllata visivamente prima dell'uso. Non deve essere usata se torbida.

La ciprofloxacina deve essere somministrata per infusione endovenosa. Per i bambini, la durata dell'infusione è di 60 minuti.

Nei pazienti adulti la durata dell'infusione è di 60 minuti per Ciproxin 400 mg e di 30 minuti per Ciproxin 200 mg. L'infusione lenta praticata in una grossa vena riduce sia il disagio del paziente che il rischio di irritazione venosa.

La soluzione per infusione può essere somministrata sia da sola che con altre soluzioni per infusione compatibili (vedere paragrafo 6.6).

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

#### Infezioni 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.

#### 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 osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

### Ipoglicemia

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

#### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### Interazione con test di laboratorio

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

#### Reazioni nella sede d'iniezione

Reazioni locali nella sede d'iniezione sono state segnalate a seguito di somministrazione endovenosa di ciprofloxacina, risultando più frequenti se il tempo d'infusione viene ridotto a 30 minuti o meno. Possono

manifestarsi come reazioni cutanee locali, che regrediscono rapidamente a completamento dell'infusione. Ulteriori somministrazioni e.v. non sono controindicate a meno che le reazioni non ricorrano nuovamente o peggiorino.

#### Contenuto di NaCl

Nei pazienti che richiedono un apporto di sodio controllato (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, insufficienza renale, sindrome nefrosica, ecc.) è necessario tenere conto del contenuto di sodio del prodotto (per il contenuto di cloruro di sodio, vedere paragrafo 2).

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

##### Probenecid

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

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

##### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

### Antagonisti della vitamina K

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

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

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

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

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

### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 Gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età

precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

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

#### Allattamento al seno

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

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente riportate sono nausea, diarrea, vomito, incremento transitorio delle transaminasi, rash e reazioni nella sede di iniezione ed infusione.

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria /	Confusione e disorientamento	Reazioni psicotiche	Mania, inclusa ipomania

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		agitazione	Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	(potenzialment e culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione e della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>	Reazioni nella sede di iniezione ed infusione (solo per somministrazione endovenosa)	Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

I seguenti effetti indesiderati rientrano in una categoria di frequenza superiore nei sottogruppi di pazienti che hanno ricevuto una terapia endovenosa o sequenziale (terapia endovenosa seguita da terapia orale):

Comune:	Vomito, Transitorio incremento delle transaminasi, Rash
Non comune:	Trombocitopenia, Trombocitosi, Confusione e disorientamento, Allucinazioni, Parestesia e disestesia, Convulsioni, Vertigine, Disturbi visivi, Perdita dell'udito, Tachicardia, Vasodilatazione, Ipotensione, Transitoria compromissione della funzionalità epatica, Ittero colestatico, Insufficienza renale, Edema
Raro:	Pancitopenia, Depressione midollare, Shock anafilattico, Reazioni psicotiche, Emicrania, Disturbi dell'olfatto, Calo dell'udito, Vasculite, Pancreatite, Necrosi epatica, Petecchie, Rottura di tendine

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Nel caso di sovradosaggio, si deve intervenire con un trattamento sintomatico. Si deve effettuare un monitoraggio con ECG, per la possibilità di prolungamento dell'intervallo QT.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione:

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

#### 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. Mentre singole mutazioni possono non risultare in resistenza clinica, mutazioni multiple danno luogo a resistenza clinica a gran parte o a tutti i principi attivi appartenenti alla classe. Meccanismi di resistenza quali le barriere alla penetrazione e/o meccanismi di efflusso possono avere un effetto variabile sulla sensibilità ai fluorochinoloni, in funzione delle proprietà fisico-chimiche dei diversi principi attivi della classe e dell'affinità dei sistemi di trasporto per ciascuno di essi. Tutti i meccanismi di resistenza *in vitro* sono comunemente osservati negli isolati clinici. I meccanismi di resistenza che inattivano altri antibiotici, quali le barriere alla penetrazione (comune nello *Pseudomonas aeruginosa*) ed i meccanismi di efflusso, possono influenzare la sensibilità alla ciprofloxacina.

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

#### Spettro di attività antibatterica:

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$S \leq 0,125$ mg/L	$R > 2$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 0,5$ mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L
"Breakpoint" non correlati alla specie*	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L

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

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

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

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>MICRORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>

<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50</math> % in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

In seguito ad infusione endovenosa di ciprofloxacina le concentrazioni massime medie vengono raggiunte al termine dell'infusione. La farmacocinetica della ciprofloxacina è lineare fino alla dose di 400 mg per via endovenosa.

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

Un'infusione e.v. di 200 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 250 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, producono un'area sottesa alla curva concentrazione/tempo (AUC) equivalente.

Analogamente, un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti o la somministrazione orale di 500 mg, entrambe ad intervalli di 12 ore, sono bioequivalenti in termini di AUC.

La dose endovenosa di 400 mg, somministrata in 60 minuti ogni 12 ore, produce una concentrazione sierica di picco ( $C_{max}$ ) simile a quella che si osserva con una dose orale di 750 mg.

Un'infusione e.v. di 400 mg in 60 minuti ogni 8 ore è equivalente, in termini di AUC, ad un regime orale di 750 mg 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 funzione renale normale è di circa 4-7 ore.

Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	Somministrazione Endovenosa	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	61,5	15,2
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

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 alla dose 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**

Acido lattico soluzione al 20%,  
Sodio cloruro,  
Acido cloridrico concentrato,  
Acqua per preparazioni iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

La soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente a meno che sia provata la sua compatibilità con altre soluzioni o farmaci per infusione. I segni fisici dell'incompatibilità sono rappresentati per esempio dalla precipitazione, dall'intorbidimento e dalla decolorazione.

L'incompatibilità si manifesta con tutti i farmaci o le soluzioni per infusione che siano fisicamente o chimicamente instabili al pH della soluzione stessa (per esempio le penicilline e le soluzioni di eparina), specialmente con quelle tamponate a pH alcalino (il pH delle soluzioni di Ciproxin per infusione varia da 3,9 a 4,5).

### **6.3 Periodo di validità**

4 anni

E' stato dimostrato che la stabilità chimico-fisica del prodotto dopo apertura è di 24 ore a temperatura ambiente (da 15 °C a 25 °C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente, a meno che l'apertura del flacone e la miscelazione con altre soluzioni per infusione non sia stata eseguita in condizioni tali da escludere il rischio di contaminazione microbica. In caso contrario la durata e le condizioni di conservazione del prodotto ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare il flacone nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare o congelare.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Flacone di vetro incolore di tipo 2 internamente siliconizzato, con tappo grigio siliconizzato di gomma clorobutilica (con rivestimento in PTFE) o bromobutilica.

Confezioni da 1 o 5 flaconi, contenenti 50 mL di soluzione per infusione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Ciproxin soluzione per infusione è compatibile con la soluzione di Ringer e di Ringer lattato, le soluzioni glucosate al 5% ed al 10% e la soluzione di fruttosio al 5% ed al 10%. Per il possibile rischio di contaminazione e per la sensibilità alla luce, qualora Ciproxin soluzione per infusione venga unito ad altre soluzioni per infusione compatibili, la soluzione ottenuta deve essere somministrata poco dopo la preparazione.

Poiché la soluzione per infusione è sensibile alla luce, rimuovere i flaconi dalla scatola solo immediatamente prima dell'uso. Alla luce del giorno la piena efficacia della soluzione è garantita per un periodo di tre giorni.

Flacone monouso.

In caso di conservazione del prodotto a basse temperature si può verificare precipitazione del soluto il quale si ridissolverà a temperatura ambiente (15 – 25°C).

Per comodità d'impiego, il tappo del flacone deve essere penetrato nel suo anello centrale. La penetrazione dell'anello esterno può danneggiare il tappo stesso.

L'eventuale soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 100 mg/50 mL – 1 flacone AIC 026664033

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17 febbraio 1992/9 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 750 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con “CIP 750” su un lato e “BAYER” sull’altro.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciproxin 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
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell’apparato genitale
  - Uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni 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 ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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).

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

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

##### Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
	Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg		
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)	
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico 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 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	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 che si sospetta sia dovuta ad infezione. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica	
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)	
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>	

#### Popolazione pediatrica

Indicazioni	Dose giornaliera in mg	Durata totale del
-------------	------------------------	-------------------

		<b>trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un 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'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

### 4.3 Controindicazioni

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

#### Infezioni del tratto urinario

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

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

#### Infezioni intraddominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

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

#### Infezioni osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

### Ipoglicemia

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

### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

#### Metotrexato

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

#### Interazione con test di laboratorio

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

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

#### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

##### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

##### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Alimenti e latticini

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

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

##### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

#### *Antagonisti della vitamina K*

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e antagonisti della vitamina K può aumentare l'azione di questi ultimi. Il rischio può variare in funzione dell'infezione di base, dell'età e delle condizioni generali del paziente, cosicché il contributo della ciprofloxacina all'incremento dell'INR (rapporto standardizzato internazionale) risulta difficile da valutare. Si consiglia un monitoraggio frequente dell'INR durante e nel periodo immediatamente successivo la somministrazione concomitante di ciprofloxacina con un antagonista della vitamina K (es: warfarin, acenocumarolo, fenprocumone o fluidione).

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

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

#### Lidocaina

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

#### Clozapina

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

#### Sildenafil

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

#### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati disponibili sulla somministrazione di ciprofloxacina a donne in gravidanza non indicano un effetto teratogeno o una tossicità feto/neonatale della ciprofloxacina. Gli studi nell'animale non hanno dimostrato

effetti nocivi diretti o indiretti in termini di tossicità riproduttiva. In animali esposti ai chinoloni in età precoce e nel periodo prenatale sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura, perciò non si può escludere che il farmaco possa causare danni alle cartilagini articolari dell'organismo umano non ancora sviluppato o del feto (vedere paragrafo 5.3).

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

#### Allattamento al seno

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.

#### **4.10 Effetti indesiderati**

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria /	Confusione e disorientamento	Reazioni psicotiche	Mania, incluso ipomania

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
		agitazione	Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	(potenzialmente e culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione e Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebrali	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibioticoterapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione e della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi e Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille)	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				(vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromission e della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

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

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se

necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Meccanismo di resistenza

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

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

#### Spettro di attività antibatterica

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/L	$R > 1$ mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ mg/L	$R > 0,5$ mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/L	$R > 0,06$ mg/L

“Breakpoint” non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
---	--------------	------------

3. *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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

<b>Specie comunemente sensibili</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>Specie per le quali la resistenza acquisita può costituire un problema</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate.</p> <p>+ Tasso di resistenza <math>\geq 50\%</math> in uno o più paesi europei</p> <p>(\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti</p> <p>(1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i>; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace.</p> <p>(2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.</p>

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore. La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

### Eliminazione

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

	Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	
	Somministrazione Orale	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

### Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

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

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

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

### Tollerabilità articolare:

Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Amido di mais  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

Film di rivestimento:  
Ipromellosa  
Macrogol 4000  
Titanio diossido (E 171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Blister trasparente incolore o bianco opaco di PVC/PVDC/Alluminio o  
Blister trasparente incolore o bianco opaco di PP/Alluminio  
Blister Alluminio/Alluminio

Confezioni da 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 o 500 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 750 mg compresse rivestite con film – 12 compresse AIC 026664096

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19 giugno 1998/9ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

Agenzia Italiana del Farmaco

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 500 mg compresse rivestite con film

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film

Compresse oblunghe, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "CIP linea di incisione 500" su un lato e "BAYER" sull'altro.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - Uretrite gonococcica e cervicite da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 ossee ed articolari
- Profilassi di infezioni invasive da *Neisseria meningitidis*
- Antrace inalatorio (profilassi e terapia dopo esposizione)

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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).

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

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

#### Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico 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 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		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 che si sospetta sia dovuta ad infezione. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria meningitidis</i>		1 x 500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.		500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

Pazienti anziani

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

Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un 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'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

#### 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.

#### Infezioni del tratto urinario

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

E' prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere usata nelle cistiti non complicate in donne in pre-menopausa, sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto al trattamento di più lunga durata.

Questo è tanto più da prendere in considerazione a causa del livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

#### Infezioni intraddominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

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

#### Infezioni osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

#### Apparato muscoloscheletrico

Di norma la ciprofloxacina non deve essere usata in pazienti con un'anamnesi di malattia/disturbo dei tendini correlata al trattamento con chinoloni. Ciò nonostante, in circostanze molto rare, dopo documentazione microbiologica dell'agente causale e valutazione del rapporto rischio/beneficio, la ciprofloxacina può essere prescritta a questi pazienti per il trattamento di talune infezioni gravi, in modo

particolare in caso di insuccesso della terapia standard o di resistenza batterica, qualora i dati microbiologici giustificino l'impiego della ciprofloxacina.

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

#### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

#### Ipoglicemia

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

### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

### Funzionalità renale compromessa

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

### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

### Metotrexato

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

### Interazione con test di laboratorio

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

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

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Alimenti e latticini

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

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

#### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

##### Tizanidina

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

##### Metotrexato

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

##### Teofillina

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

##### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

### Antagonisti della vitamina K

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

### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

### Ropinirolo

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

### Lidocaina

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

### Clozapina

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

### Sildenafil

In soggetti sani, dopo somministrazione orale di 50 mg in concomitanza con 500 mg di ciprofloxacina, la C<sub>max</sub> e AUC di sildenafil sono aumentati di circa il doppio. Pertanto, si deve usare particolare cautela quando si prescrive ciprofloxacina in concomitanza con sildenafil, prendendo in considerazione i rischi ed i benefici.

### Agomelatina

Negli studi clinici è stato dimostrato che la fluvoxamina, forte inibitore dell'isoenzima CYP 450 1 A 2 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 1 A 2, 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 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 al seno

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.

#### 4.11 Effetti indesiderati

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del</b>			Reazione	Reazione	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Sistema Immunitario</b>			allergica Edema allergico / angioedema	anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensie ri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) vedere paragrafo 4.4)	Mania, incluso ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e del Labirinto</b>			Tinnito Perdita dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, e torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
					prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata A (AGEP) Reazioni al Farmaco con Eosinofilia e Sintomi Sistemici (DRESS)
<b>Patologie del Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		Dolore muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Mialgia Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	Debolezza muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
				(vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza, per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. Mantenere adeguata idratazione.

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

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Meccanismo di resistenza

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

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

#### Spettro di attività antibatterica

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> e <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 alla specie*	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

4. *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.

Agenzia Italiana del Farmaco

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

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

### Eliminazione

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

	<b>Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)</b>	
	<b>Somministrazione Orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Feci</b>
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

### Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

### Tollerabilità articolare:

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Cellulosa microcristallina  
Crosprovidone  
Amido di mais  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

Film di rivestimento:  
Ipromellosa  
Macrogol 4000  
Titanio diossido (E 171).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

5 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Blister trasparente incolore o bianco opaco di PVC/PVDC/Alluminio  
Blister trasparente incolore o bianco opaco di PP/Alluminio  
Blister Alluminio/Alluminio

Confezioni da 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 o 500 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 500 mg compresse rivestite con film – 6 compresse AIC 026664021  
Ciproxin 500 mg compresse rivestite con film – 14 compresse AIC 026664134

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

1 marzo 1989/9 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

Agenzia Italiana del Farmaco

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ciproxin 250 mg compresse rivestite con film.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde, quasi bianche o leggermente giallastre, contrassegnate con "CIP linea di incisione 250" su un lato e la croce Bayer sull'altro.

Le compresse possono essere divise in due dosi uguali.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

#### Adulti

- Infezioni delle basse vie respiratorie sostenute da batteri Gram-negativi
  - riacutizzazioni di broncopneumopatia cronica ostruttiva
  - infezioni broncopolmonari in corso di fibrosi cistica o di bronchiectasie
  - polmonite
- Otite media cronica purulenta
- Riacutizzazioni di sinusite cronica, particolarmente se causate da batteri Gram-negativi
- Infezioni delle vie urinarie
- Infezioni dell'apparato genitale
  - Uretrite e cervicite gonococciche da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididimo-orchite, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
  - Malattia infiammatoria pelvica, compresi i casi da *Neisseria gonorrhoeae*
- Infezioni 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 ossee ed articolari

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

La ciprofloxacina può essere usata per gestire pazienti neutropenici con febbre che si sospetta sia dovuta a infezione batterica.

#### Bambini e adolescenti

- Infezioni broncopulmonari in corso di fibrosi cistica, causate da *Pseudomonas aeruginosa*
- Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite
- 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).

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

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

##### Adulti

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle basse vie respiratorie		da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
Infezioni delle alte vie respiratorie	Riacutizzazione di sinusite cronica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite media cronica purulenta	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 7 a 14 giorni
	Otite esterna maligna	750 mg due volte al giorno	da 28 giorni fino a 3 mesi

Indicazioni		Dose giornaliera in mg	Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)
Infezioni delle vie urinarie (vedere paragrafo 4.4)	Cistite non complicata	da 250 mg due volte al giorno a 500 mg due volte al giorno	3 giorni
		Nelle donne prima della menopausa, può essere usata una dose singola di 500 mg	
	Cistite complicata, Pielonefrite non complicata	500 mg due volte al giorno	7 giorni
	Pielonefrite complicata	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 10 giorni, può essere proseguito per oltre 21 giorni in casi particolari (ad es. in presenza di ascesso)
	Prostatite	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	da 2 - 4 settimane (acuta) a 4 - 6 settimane (cronica)
Infezioni dell'apparato genitale	Uretrite e cervicite gonococciche	500 mg come dose singola	1 giorno (dose singola)
	Epididimo-orchite e malattia infiammatoria pelvica	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	almeno 14 giorni
Infezioni del tratto gastroenterico 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 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	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 che si sospetta sia dovuta ad infezione batterica. La ciprofloxacina deve essere somministrata in associazione con uno o più agenti antibatterici appropriati, in accordo con le linee guida ufficiali.	da 500 mg due volte al giorno a 750 mg due volte al giorno	La terapia deve proseguire per l'intera durata della fase neutropenica	
Profilassi di infezioni invasive da <i>Neisseria</i>	1 x 500 mg come dose	1 giorno (dose singola)	

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
<i>meningitidis</i>	singola	
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	500 mg due volte al giorno	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>

#### Popolazione pediatrica

<b>Indicazioni</b>	<b>Dose giornaliera in mg</b>	<b>Durata totale del trattamento (comprensiva di un'eventuale terapia parenterale iniziale con ciprofloxacina)</b>
Fibrosi cistica	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 14 giorni
Infezioni complicate delle vie urinarie e pielonefrite	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	da 10 a 21 giorni
Profilassi e terapia dopo esposizione dell'antrace inalatorio, in persone in grado di ricevere una terapia orale, qualora clinicamente appropriato. La somministrazione del farmaco deve iniziare il più presto possibile dopo l'esposizione accertata o presunta.	da 10 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno a 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 500 mg per dose.	60 giorni dalla conferma dell'esposizione al <i>Bacillus anthracis</i>
Altre infezioni gravi	20 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, per un massimo di 750 mg per dose.	In funzione del tipo di infezione

#### Pazienti anziani

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

#### Pazienti con ridotta funzionalità renale ed epatica

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

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

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

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

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite con un 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'arancia addizionato di calcio) (vedere paragrafo 4.5).

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

#### **4.3 Controindicazioni**

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

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

##### 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.

##### Infezioni del tratto urinario

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

E' prevedibile che la dose singola di ciprofloxacina che può essere usata nelle cistiti non complicate in donne in pre-menopausa, sia associata ad un'efficacia inferiore rispetto al trattamento di più lunga durata.

Questo è tanto più da prendere in considerazione a causa del livello di resistenza crescente di *Escherichia coli* ai chinoloni.

#### Infezioni intraddominali

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

#### Diarrea del viaggiatore

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

#### Infezioni osse 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 è necessario interrompere la somministrazione di ciprofloxacina ed instaurare una terapia adeguata.

#### Apparato muscoloscheletrico

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

Con l'uso della ciprofloxacina, possono manifestarsi tendinite e rottura dei tendini (soprattutto a carico del tendine di Achille), talvolta bilaterale, già nelle prime 48 ore di trattamento. Le infiammazioni e le rotture del tendine possono manifestarsi anche fino a diversi mesi dopo l'interruzione della terapia con ciprofloxacina. Il rischio di tendinopatia può essere aumentato nei pazienti anziani o in quelli in trattamento concomitante con corticosteroidi (vedere paragrafo 4.8).

Alla comparsa dei primi segni di tendinite (dolore e/o edema, infiammazione), interrompere il trattamento con ciprofloxacina. Tenere l'arto interessato a riposo.

La ciprofloxacina deve essere usata con cautela nei pazienti affetti da miastenia grave perché i sintomi si possono aggravare (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).

#### Sistema Nervoso Centrale

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

Sono stati segnalati casi di polineuropatia (sulla base di sintomi neurologici quali dolore, bruciore, disturbi sensoriali o debolezza muscolare, da soli o in associazione) in pazienti trattati con ciprofloxacina. Nei pazienti che accusano sintomi di neuropatia, come dolore, bruciore, formicolio, intorpidimento e/o debolezza, la ciprofloxacina deve essere sospesa, per evitare che la condizione diventi irreversibile (vedere paragrafo 4.8).

#### Disturbi cardiaci

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

- sindrome congenita del QT lungo
- 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 la ciprofloxacina, a queste popolazioni.

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

#### Ipoglicemia

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

#### Apparato digerente

L'insorgenza di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento (anche a distanza di diverse settimane) potrebbe indicare la presenza di una colite da 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.

#### Funzionalità renale compromessa

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

#### Fegato e vie biliari

In associazione con l'uso di ciprofloxacina sono stati segnalati casi di necrosi epatica ed insufficienza epatica pericolosa per la vita (vedere paragrafo 4.8). Qualora compaiano segni e sintomi di epatopatia (come anoressia, ittero, urine scure, prurito, addome dolente alla palpazione), 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 (vedere paragrafo 4.5). La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e tizanidina è controindicata.

### Metotrexato

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

### Interazione con test di laboratorio

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

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

### Effetti di altri medicinali sulla ciprofloxacina:

#### Medicinali noti per prolungare l'intervallo QT

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

#### Formazione di complessi chelanti

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina (orale) e farmaci contenenti cationi multivalenti e supplementi minerali (ad es. calcio, magnesio, alluminio, ferro), chelanti polimerici del fosfato (ad es. sevelamer o lantanio carbonato), sucralfato od antiacidi e formulazioni altamente tamponate (ad es. didanosina compresse), contenenti magnesio, alluminio o calcio, riduce l'assorbimento della ciprofloxacina. Di conseguenza la ciprofloxacina deve essere somministrata 1 - 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di questi preparati. Tali restrizioni d'uso non si applicano agli antiacidi appartenenti alla classe degli H<sub>2</sub> antagonisti.

#### Alimenti e latticini

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

#### Probenecid

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazolo

La somministrazione concomitante di ciprofloxacina e medicinali contenenti omeprazolo porta a una leggera riduzione della C<sub>max</sub> e dell'AUC di ciprofloxacina.

### Effetti della ciprofloxacina su altri medicinali:

#### Tizanidina

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

#### Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può venire inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente potenziale incremento dei livelli plasmatici di metotrexato ed aumento del

rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. L'uso concomitante non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

#### Teofillina

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

#### Altre xantine

In seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina, 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 controllare periodicamente (due volte alla settimana) le concentrazioni di creatinina sierica in questi pazienti.

#### Antagonisti della vitamina K

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

#### Duloxetina

In studi clinici è stato dimostrato che l'uso concomitante di duloxetina con gli inibitori forti dell'isozima CYP450 1A2 come la fluvoxamina, può provocare un aumento della AUC e C<sub>max</sub> di duloxetina. Sebbene non siano disponibili dati clinici su una possibile interazione con ciprofloxacina, si possono prevedere effetti simili in caso di somministrazione concomitante (vedere paragrafo 4.4).

#### Ropinirolo

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

#### Lidocaina

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

#### Clozapina

In seguito alla somministrazione concomitante di 250 mg di ciprofloxacina e clozapina per 7 giorni, si è osservato un incremento delle concentrazioni sieriche di clozapina e di N-demetilclozapina rispettivamente del 29% e del 31%. Si consiglia di sorvegliare il paziente e di adattare opportunamente il dosaggio della

clozapina durante la cosomministrazione con ciprofloxacina e nel periodo immediatamente successivo (vedere paragrafo 4.4).

#### Sildenafil

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

#### 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 Gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

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

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

#### Allattamento al seno

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.

### **4.12 Effetti indesiderati**

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

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

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Infezioni ed Infestazioni</b>		Superinfezioni micotiche			

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Patologie del Sistema Emolinfopoietico</b>		Eosinofilia	Leucopenia Anemia Neutropenia Leucocitosi Trombocitopenia Trombocitosi	Anemia emolitica Agranulocitosi Pancitopenia (pericolosa per la vita) Depressione midollare (pericolosa per la vita)	
<b>Disturbi del Sistema Immunitario</b>			Reazione allergica Edema allergico / angioedema	Reazione anafilattica Shock anafilattico (pericoloso per la vita) (vedere paragrafo 4.4) Reazione a tipo malattia da siero	
<b>Disturbi del Metabolismo e della Nutrizione</b>		Diminuzione dell'appetito	Iperglicemia Ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4)		
<b>Disturbi Psichiatrici</b>		Iperattività psicomotoria / agitazione	Confusione e disorientamento Reazione ansiosa Alterazione dell'attività onirica Depressione (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio) (vedere paragrafo 4.4) Allucinazioni	Reazioni psicotiche (potenzialmente culminanti in ideazioni/pensieri suicidari o tentativi di suicidio o suicidio) (vedere paragrafo 4.4)	Mania, incluso ipomania
<b>Patologie del Sistema Nervoso</b>		Cefalea Capogiro Disturbi del sonno Disturbi del gusto	Parestesia e Disestesia Ipoestesia Tremore Convulsioni (incluso lo stato epilettico, vedere paragrafo 4.4) Vertigine	Emicrania Alterazione della coordinazione Disturbi della deambulazione Disturbi del nervo olfattivo Ipertensione endocranica e pseudotumor cerebri	Neuropatia periferica e polineuropatia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie dell'Occhio</b>			Disturbi visivi (es. diplopia)	Alterazioni della percezione cromatica	
<b>Patologie dell'Orecchio e</b>			Tinnito Perdita		

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	<b>Molto Raro</b> $< 1/10.000$	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>del Labirinto</b>			dell'udito / Calo dell'udito		
<b>Patologie Cardiache</b>			Tachicardia		Aritmia ventricolare, e torsione di punta (riportate prevalentemente in pazienti con fattori di rischio noti per il prolungamento del QT), QT prolungato all'ECG (vedere paragrafi 4.4 e 4.9)
<b>Patologie Vascolari</b>			Vasodilatazione Ipotensione Sincope	Vasculite	
<b>Patologie Respiratorie, Toraciche e Mediastiniche</b>			Dispnea (compresa l'asma)		
<b>Patologie Gastrointestinali</b>	Nausea Diarrea	Vomito Dolori gastrointestinali e addominali Dispepsia Flatulenza	Colite associata ad antibiotico terapia (molto raramente con possibile esito fatale) (vedere paragrafo 4.4)	Pancreatite	
<b>Patologie Epatobiliari</b>		Incremento delle transaminasi Incremento della bilirubina	Compromissione della funzionalità epatica Ittero colestatico Epatite	Necrosi epatica (molto raramente evolvente ad insufficienza epatica pericolosa per la vita) (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie della Cute e del Tessuto Sottocutaneo</b>		Eruzione cutanea Prurito Orticaria	Reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4)	Petecchie Eritema multiforme Eritema nodoso Sindrome di Stevens-Johnson (potenzialmente pericolosa per la vita) Necrolisi epidermica tossica (potenzialmente pericolosa per la vita)	Pustolosi <b>Esantematica</b> Acuta Generalizzata (AGEP) Reazioni al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
<b>Patologie del</b>		Dolore	Mialgia	Debolezza	

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Comune</b> da $\geq 1/100$ a <1/10	<b>Non Comune</b> da $\geq 1/1.000$ a <1/100	<b>Raro</b> da $\geq 1/10.000$ a <1/1.000	<b>Molto Raro</b> <1/10.000	<b>Non Nota</b> (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
<b>Sistema Muscoloscheletrico e del Tessuto Connettivo</b>		muscoloscheletrico (ad es. dolore alle estremità, dolore lombare, dolore toracico) Artralgia	Artrite Aumentato tono muscolare e crampi	muscolare Tendinite Rottura di tendine (prevalentemente del tendine d'Achille) (vedere paragrafo 4.4) Esacerbazione dei sintomi di miastenia grave (vedere paragrafo 4.4)	
<b>Patologie Renali e Urinarie</b>		Compromissione della funzionalità renale	Insufficienza renale Ematuria Cristalluria (vedere paragrafo 4.4) Nefrite tubulo-interstiziale		
<b>Patologie Sistemiche e Condizioni Relative alla Sede di Somministrazione</b>		Astenia Febbre	Edema Sudorazione (iperidrosi)		
<b>Esami Diagnostici</b>		Incremento della fosfatasi alcalina ematica	Incremento dell'amilasi		Rapporto standardizzato internazionale aumentato (in pazienti trattati con antagonisti della vitamina K)

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **.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 capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, malessere addominale, compromissione della funzionalità renale ed epatica, cristalluria ed ematuria. E' stata segnalata tossicità renale reversibile.

Oltre alle consuete misure di emergenza per esempio svuotamento gastrico seguito dalla somministrazione di carbone attivo, si raccomanda di mantenere sotto controllo la funzione renale ed il pH urinario, se necessario acidificando le urine per prevenire la cristalluria. 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 l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

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

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Fluorochinoloni, codice ATC: J01MA02

#### Meccanismo d'azione

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

#### Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

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

#### Meccanismo di resistenza

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

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

#### Spettro di attività antibatterica:

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

#### Raccomandazioni EUCAST

Microrganismi	Sensibile	Resistente
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

<i>Haemophilus influenzae</i> e <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
“Breakpoint” non correlati alla specie*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

5. *Staphylococcus spp.* - i “breakpoint” per la ciprofloxacina sono relativi a terapie ad alto dosaggio.

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

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

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

<b>SPECIE COMUNEMENTE SENSIBILI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIE PER LE QUALI LA RESISTENZA ACQUISITA PUÒ COSTITUIRE UN PROBLEMA</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup> <i>Burkholderia cepacia</i> <sup>+</sup> * <i>Campylobacter</i> spp. <sup>+</sup> * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobi</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

<b>MICROORGANISMI INTRINSECAMENTE RESISTENTI</b>
<u>Aerobi Gram-positivi</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobi Gram-negativi</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobi</u> <i>Eccetto quelli sopracitati</i>
<u>Altri microrganismi</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacia clinica è stata dimostrata per gli isolati sensibili nelle indicazioni cliniche approvate. + Tasso di resistenza $\geq 50\%$ in uno o più paesi europei (\$): Sensibilità intermedia in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti (1): Sono stati condotti studi in infezioni sperimentali animali da inalazione di spore di <i>Bacillus anthracis</i> ; questi studi mostrano che gli antibiotici, iniziati precocemente dopo l'esposizione, impediscono l'insorgenza della malattia se il trattamento viene proseguito fino alla riduzione del numero di spore nell'organismo al di sotto della dose infettiva. L'impiego nell'uomo è consigliato essenzialmente sulla base di dati di sensibilità in vitro e di dati sperimentali nell'animale, assieme a qualche dato nell'uomo. Un trattamento di due mesi con ciprofloxacina orale alla dose di 500 mg 2 volte al giorno è considerato efficace nel prevenire l'infezione nell'uomo adulto. Il medico deve fare riferimento ai documenti ufficiali nazionali e/o internazionali sul trattamento dell'antrace. (2): Lo <i>S. aureus</i> meticillino-resistente esprime molto comunemente resistenza crociata ai fluorochinoloni. Il tasso di resistenza alla meticillina è dal 20 al 50% circa fra tutte le specie di stafilococchi ed è generalmente più elevato negli isolati nosocomiali.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

La biodisponibilità assoluta è pari al 70 – 80%.

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

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Sono state riscontrate basse concentrazioni di quattro metaboliti, identificati come desetilenciprofloxacina (M1), sulfociprofloxacina (M2), ossociprofloxacina (M3) e formilciprofloxacina (M4). I metaboliti mostrano attività antibatterica *in vitro*, ma inferiore a quella del composto progenitore. La ciprofloxacina è un moderato inibitore degli isoenzimi 1A2 del CYP 450.

### Eliminazione

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

	Escrezione di ciprofloxacina (% della dose)	
	Somministrazione Orale	
	Urine	Feci
Ciprofloxacina	44,7	25,0
Metaboliti (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

### Pazienti pediatrici

I dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici sono limitati.

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

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

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

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

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

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

### Tollerabilità articolare:

Come è noto anche per altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina provoca alterazioni delle grandi articolazioni portanti negli animali in accrescimento. L'entità del danno alle cartilagini varia in funzione dell'età, della specie e della dose e può essere ridotto scaricando le articolazioni. Gli studi sugli animali

maturi (ratto, cane) non hanno messo in evidenza lesioni alle cartilagini. In uno studio in cani beagle giovani, la ciprofloxacina, dopo due settimane di trattamento a dosi terapeutiche, ha provocato gravi alterazioni articolari, ancora visibili dopo 5 mesi.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Cellulosa microcristallina  
Crospovidone  
Amido di mais  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

Film di rivestimento:  
Ipromellosa  
Macrogol 4000  
Titanio diossido (E 171).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Viene utilizzato uno dei seguenti materiali di confezionamento primario:

Blister trasparente incolore o bianco opaco di PVC/PVDC/Alluminio  
Blister trasparente incolore o bianco opaco di PP/Alluminio  
Blister Alluminio/Alluminio

Confezioni da 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 o 500 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer S.p.A.  
Viale Certosa, 130  
20156 Milano  
Tel: 02 3978 1  
Fax: 02 3978 3055  
bhc.ra@bayer.com

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

Ciproxin 250 mg compresse rivestite con film – 10 compresse AIC 026664019

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

1 marzo 1989/9 ottobre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

10/2017

Agenzia Italiana del Farmaco