

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEL TITOLARE
DELL' AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>	<u>Contenuto (Concentrazione)</u>
Paesi Bassi	Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal		Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Austria		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Infusionslösung	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Germania		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Lösung zur intravenösen Anwendung	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Irlanda		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Italia		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione Endovenosa	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Regno Unito		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença	Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml

2705-906 Terragem SNT
Portugal

Infusion

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CIPROFLOXACINA HIKMA E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (CFR. ALLEGATO I)

Ciprofloxacina è un chinolone efficace in vitro contro un gran numero di batteri aerobi gram-negativi nonché contro alcuni organismi gram-positivi.

Il trattamento dei pazienti con infezioni complicate del tratto urinario prevede attualmente la terapia empirica con un ampio spettro di antibiotici (fluorochinoloni) e una potenziale successiva terapia di 10-14 giorni in base a coltura urinaria e sensibilità. Prerequisito essenziale per il buon esito del trattamento e per scongiurare la comparsa di una resistenza è l'adeguatezza della compliance del paziente e del dosaggio.

Il richiedente/titolare dell'AIC non ha presentato dati clinici per rispondere alle domande del CHMP relative al rapporto rischi/benefici della dose proposta nel trattamento delle infezioni del tratto urinario e alla dose massima giornaliera nell'adulto, perché questa domanda è una domanda cosiddetta "generica" (prodotto di riferimento/medicinale originario: Ciproxin della Bayer).

Il corpus della letteratura pubblicata e i dati sulla resistenza presentati dal richiedente forniscono una giustificazione adeguata, in termini sia di efficacia che di sicurezza (più probabilmente per prevenire la resistenza batterica e senza aumento delle reazioni avverse), per la posologia di 200-400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario.

Il medicinale, essendo destinato all'infusione endovenosa, deve essere limitato al trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario.

In base ai dati pubblicati, che dimostrano per la dose massima proposta di 400 mg endovena tre volte al giorno una prevenzione superiore della resistenza antibiotica senza un significativo aumento delle reazioni avverse nelle infezioni gravi e pericolose per la vita del paziente di altri sistemi organici, non vi è motivo di ritenere che questo profilo positivo del rapporto rischi/benefici sia significativamente diverso nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario.

MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Considerato che

- La letteratura fornita dal richiedente depone a favore della dose di 200-400 mg due volte al giorno nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario e di una dose massima nell'adulto di 400 mg tre volte al giorno,
- Le modifiche richieste da apportare alla sezione 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, tra cui le soglie pertinenti alle indicazioni, sono accettabili,

il CHMP ha raccomandato che l'indicazione sia il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario, alla dose raccomandata di 200-400 mg due volte al giorno. Inoltre, la dose giornaliera massima per l'uso di ciprofloxacina deve essere di 400 mg tre volte al giorno.

In aggiunta, sono state incluse altre modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto, all'etichettatura e al foglietto illustrativo non correlate all'esito della procedura di deferimento, in conformità con le Linee guida sull'RCP, con le linee guida sugli eccipienti e con i più recenti modelli di Revisione qualitativa dei documenti.

Il CHMP ha quindi raccomandato il rilascio dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio e l'approvazione della modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto, dell'etichettatura e del foglietto illustrativo dello Stato membro di riferimento. Questi documenti sono riportati nell'allegato III relativo al medicinale Ciprofloxacina e denominazioni associate (cfr. l'allegato I).

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene:

Ciprofloxacina lattato equivalente a 2 mg di ciprofloxacina.

Ciascun flaconcino da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

L'eccipiente sodio è presente nella quantità di 15,4 mmol (354 mg) per 100 ml di soluzione per infusione.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione

Soluzione limpida, incolore o di colore giallo pallido

pH della soluzione: 3,9 - 4,5

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacin Hikma è indicato per il trattamento delle infezioni gravi e/o con pericolo di vita, causate da patogeni sensibili alla ciprofloxacina. Per le seguenti patologie può essere presa in considerazione una terapia con Ciprofloxacin Hikma quando una terapia orale è impossibile o inaffidabile:

- infezioni complicate delle vie urinarie
- infezioni delle vie respiratorie inferiori, compresa la polmonite causata da batteri aerobi gram-negativi; per il trattamento delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae*, la ciprofloxacina non è la sostanza di prima scelta.
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- osteomielite

Ciprofloxacin Hikma può essere somministrato anche nell'ambito del trattamento delle infezioni acute delle vie respiratorie inferiori causate da *Pseudomonas aeruginosa* nei bambini tra 5 e 17 anni affetti da fibrosi cistica.

In caso di infezioni miste con anaerobi, la ciprofloxacina deve essere somministrata in combinazione con altri antibiotici efficaci contro gli anaerobi.

Fare riferimento alle linee guida ufficiali per il corretto uso degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti:

Negli adulti, la dose è di 200 - 400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno.

In caso di infezioni di estrema gravità, che comportino un pericolo di vita o ricorrenti, la dose può essere aumentata a 400 mg tre volte al giorno. La dose massima giornaliera è di 1200 mg.

Osteomielite

Prima di iniziare il trattamento è opportuno eseguire test batteriologici di sensibilità. Come avviene con tutti gli altri antibiotici, si consiglia di sottoporre i pazienti a monitoraggio durante la terapia, al fine di rilevare l'eventuale crescita di ceppi resistenti derivati da batteri inizialmente sensibili, in particolare *P. aeruginosa* e *S. aureus* (vedere le informazioni riportate nel paragrafo 5.1). La durata

media del trattamento può essere di 4-6 settimane. Se è necessario un trattamento prolungato, rivalutare la terapia al più tardi dopo 2 mesi.

Alterazioni della funzionalità renale

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 31 e 60 ml/minuto/1,73 m² o con concentrazione della creatinina nel siero compresa tra 124 e 174 µmol/l, la dose endovenosa massima giornaliera è di 800 mg.

Se la clearance della creatinina è ≤ 30 ml/minuto/1,73 m² o se la concentrazione della creatinina nel siero è ≥ 175 µmol/l, la dose endovenosa massima giornaliera è di 400 mg.

Anche nei pazienti sottoposti a emodialisi o a CAPD, la dose endovenosa massima giornaliera è di 400 mg. Nei giorni di emodialisi somministrare la dose dopo la seduta dialitica.

Alterazioni della funzionalità epatica

Nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica non è necessario modificare la dose.

Alterazioni della funzionalità epatica e renale

Aggiustare la dose in base alla funzionalità renale. La base più affidabile per l'aggiustamento della dose è il monitoraggio dei livelli del principio attivo nel sangue.

Anziani

Dal momento che, nei pazienti anziani, i livelli plasmatici sono superiori, è consigliabile stabilire la dose in base alla clearance della creatinina e alla gravità della malattia.

Pazienti in età pediatrica

Infezioni acute delle vie respiratorie inferiori causate da Pseudomonas aeruginosa in bambini e adolescenti (5-17 anni) affetti da fibrosi cistica:

somministrazione endovenosa di 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, oppure di 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno (massimo 1200 mg al giorno).

È possibile anche una terapia sequenziale. La posologia è la seguente:

somministrazione endovenosa di 15 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno, oppure di 10 mg/kg di peso corporeo tre volte al giorno (massimo 1200 mg al giorno), quindi somministrazione orale due volte al giorno.

La durata consigliata del trattamento è di 10 - 14 giorni.

Nei bambini con alterazioni della funzionalità renale e/o epatica, la posologia non è ancora stata stabilita.

Somministrare la soluzione per infusione nell'arco di 60 minuti.

In particolare le alte dosi endovenose devono essere somministrate solo tramite una vena di ampio calibro o per via centrale, a causa del rischio aumentato di reazioni locali. Per informazioni sulla miscela con altre soluzioni: vedere i paragrafi 6.2 e 6.6.

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione, dalla risposta clinica e dai referti degli esami batteriologici. In linea generale, si consiglia di proseguire il trattamento delle infezioni acute e croniche (ad es. osteomielite e prostatite ecc.) causate da microrganismi sicuramente sensibili alla ciprofloxacina per almeno tre giorni dopo la scomparsa dei segni e sintomi dell'infezione. Per altre condizioni particolari, quali l'osteomielite e il trattamento dei pazienti pediatrici, vedere **questo paragrafo**.

4.3 Controindicazioni

Ciprofloxacina Hikma è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità alla ciprofloxacina, ai derivati chinolonici dell'acido carbossilico o ad uno qualsiasi degli eccipienti

- nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Per quanto riguarda la sicurezza e l'uso della ciprofloxacina nei bambini, fare riferimento anche al paragrafo 4.4
- nei bambini e negli adolescenti nell'età della crescita, tranne che per il trattamento delle esacerbazioni polmonari acute della fibrosi cistica nei pazienti da 5 a 17 anni.
- durante la gravidanza e l'allattamento
- nei pazienti con un'anamnesi di disturbi tendinei in relazione con la somministrazione di fluorochinoloni
- Somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e tizanidina

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Apparato renale e vie urinarie

È stata riferita la comparsa di cristalluria in relazione con l'uso della ciprofloxacina. Idratare adeguatamente i pazienti trattati con ciprofloxacina ed evitare un'eccessiva alcalinità delle urine. Si raccomanda di sottoporre ad attento monitoraggio i pazienti con significative patologie renali preesistenti, al fine di individuare qualsiasi eventuale compromissione della funzionalità. Somministrare il medicinale solo con estrema cautela ai pazienti con insufficienza renale o grave disidratazione.

Sangue e sistema linfatico

I pazienti con un'anamnesi familiare o un difetto di glucosio-6-fosfato deidrogenasi sono suscettibili a reazioni emolitiche dovute ai chinoloni; pertanto, in questi pazienti la ciprofloxacina deve essere usata con cautela.

Sistema nervoso centrale

Come avviene con altri fluorochinoloni, durante il trattamento con Ciprofloxacina Hikma occorre tenere conto della comparsa di effetti indesiderati specifici del sistema nervoso centrale. Negli epilettici e nei pazienti con altre patologie del sistema nervoso centrale (ad es. aumentata suscettibilità alle crisi convulsive, anamnesi di crisi convulsive, flusso ematico cerebrale ridotto, alterazioni della struttura del cervello o ictus), la ciprofloxacina deve essere somministrata solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi, in quanto la possibilità della comparsa di effetti indesiderati a livello del sistema nervoso centrale espone questi pazienti ad un rischio maggiore.

Gli effetti indesiderati si verificano, talvolta, già dopo la somministrazione della prima dose di ciprofloxacina. In alcuni casi, depressione e psicosi hanno indotto la comparsa di comportamenti autolesivi. In tal caso è necessario interrompere immediatamente il trattamento con la ciprofloxacina e informare il medico curante.

Alterazioni cardiache

Dal momento che la ciprofloxacina è associata con casi molto rari di prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8), usare cautela nel trattamento di pazienti a rischio di aritmia a tipo torsione di punta.

Bambini e adolescenti

Come avviene con altri farmaci appartenenti allo stesso gruppo, è stato dimostrato che la ciprofloxacina provoca artropatie nelle articolazioni sottoposte a carico degli animali immaturi. Non esistono dati sufficienti relativi all'uso della ciprofloxacina nei bambini e negli adolescenti. Pertanto, l'uso della ciprofloxacina non viene generalmente consigliato nei bambini, con l'eccezione dei pazienti affetti da fibrosi cistica (vedere paragrafo 4.1).

Apparato gastrointestinale

In caso di diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento con la ciprofloxacina o un altro fluorochinolone, occorre considerare l'eventualità di una colite pseudomembranosa (una condizione con pericolo di vita e dall'esito potenzialmente fatale). In tal caso, il trattamento con la ciprofloxacina deve essere interrotto immediatamente e deve essere avviata una terapia adeguata. Gli antiperistaltici sono controindicati. Può verificarsi un aumento temporaneo delle concentrazioni delle transaminasi e

della fosfatasi alcalina e può comparire un ittero colestatico, in particolare nei pazienti con pregresso danno epatico.

Apparato muscoloscheletrico

In presenza di un qualsiasi segno di tendinite (ad es. gonfiore con dolore), interrompere immediatamente il trattamento con la ciprofloxacina o altri fluorochinoloni, non sforzare l'arto interessato e consultare un medico. Molto raramente sono state segnalate rotture parziali o totali dei tendini (in particolare del tendine d'Achille), soprattutto nei pazienti anziani trattati precedentemente con glucocorticoidi per via sistemica.

La ciprofloxacina può esacerbare i sintomi della miastenia grave. Occorre, pertanto, consultare un medico in presenza di un qualsiasi sintomo di esacerbazione di tale patologia.

Fotosensibilizzazione

La ciprofloxacina e altri fluorochinoloni possono causare fotosensibilizzazione. Pertanto, durante il trattamento con la ciprofloxacina, si consiglia di evitare l'esposizione prolungata al sole e ai raggi UV. Tuttavia, se ciò non fosse possibile, è opportuno che i pazienti facciano uso di una crema solare protettiva. In presenza di fotosensibilizzazione il trattamento deve essere interrotto.

Ipersensibilità

In alcuni casi si sono manifestate reazioni di ipersensibilità e reazioni allergiche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In tal caso, consultare immediatamente un medico.

Molto raramente, le reazioni anafilattiche/anafilattoidi possono progredire fino allo shock con pericolo di vita, in alcuni casi già dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. In tal caso, il trattamento con la ciprofloxacina deve essere interrotto e il paziente deve essere sottoposto alle cure mediche necessarie per il trattamento dello shock.

Reazioni locali

Sono state segnalate reazioni locali in seguito alla somministrazione endovenosa di ciprofloxacina.

Tali reazioni sono più frequenti se l'infusione dura 30 minuti o meno. Esse possono presentarsi come reazioni cutanee locali, che regrediscono rapidamente al termine dell'infusione.

Un'ulteriore somministrazione di dosi per via endovenosa non è controindicata, a meno che le reazioni non si ripetano o peggiorino.

Dal momento che la ciprofloxacina possiede una certa attività contro *Mycobacterium tuberculosis*, si possono ottenere colture falsamente negative se i campioni sono stati prelevati durante il trattamento con la ciprofloxacina.

Ciprofloxacina Hikma contiene 15,4 mmol (354 mg) di sodio per 100 ml di soluzione per infusione. Ciò deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta a contenuto di sodio controllato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Probenecid

Il probenecid inibisce l'escrezione renale della ciprofloxacina, con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di ciprofloxacina.

CYP1A2

La ciprofloxacina inibisce il CYP1A2 e, pertanto, può causare un aumento delle concentrazioni nel siero delle sostanze somministrate contemporaneamente e metabolizzate da questo enzima (ad es. teofillina, clozapina, tacrina, ropinirolo, tizanidina). Pertanto, occorre sottoporre a stretto monitoraggio i pazienti che assumono tali sostanze contemporaneamente alla ciprofloxacina, al fine di rilevare eventuali segni clinici di sovradosaggio. Possono rendersi necessari la determinazione delle concentrazioni nel siero, in particolare della teofillina, e un aggiustamento della dose. L'interazione tra teofillina e ciprofloxacina comporta potenzialmente un pericolo di vita.

Altri derivati xantinici

In caso di somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e caffeina o pentoxifillina (oxpentifillina) è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di tali derivati xantinici.

Fenitoina

La somministrazione simultanea di ciprofloxacina e fenitoina può indurre un aumento o una riduzione dei livelli sierici di fenitoina, che, pertanto, dovrebbero essere sottoposti a monitoraggio.

Metotrexato

Il trasporto tubulare renale del metotrexato può essere inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, con conseguente possibile aumento dei livelli plasmatici di metotrexato. Ciò può aumentare il rischio di reazioni tossiche associate al metotrexato. Pertanto, si consiglia di sottoporre ad attento monitoraggio i pazienti trattati con metotrexato nel caso in cui sia indicata una terapia concomitante con ciprofloxacina.

Ciclosporina

In caso di somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ciclosporina, in casi distinti è stato osservato un aumento transitorio della concentrazione della creatinina nel siero. Pertanto, in questi pazienti la concentrazione della creatinina nel siero deve essere controllata regolarmente (due volte alla settimana).

Anticoagulanti orali (ad es. warfarina)

Come avviene con altri chinoloni, la ciprofloxacina può potenziare l'effetto dei derivati cumarinici, compresa la warfarina. In caso di somministrazione concomitante di tali sostanze, si consiglia il monitoraggio del tempo di protrombina (PT) o di altri parametri adatti della coagulazione. Se necessario, aggiustare adeguatamente la dose dell'anticoagulante orale.

Glibenclamide

In caso di uso contemporaneo, la ciprofloxacina può, in alcuni casi, potenziare l'effetto della glibenclamide (ipoglicemia).

FANS

Gli studi condotti negli animali hanno dimostrato che l'associazione di dosi molto alte di fluorochinoloni con determinati FANS (ma non con l'acido acetilsalicilico) può indurre convulsioni.

Mexiletina

La somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e mexiletina può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche di mexiletina.

Premedicazione

Si consiglia di non usare contemporaneamente con la ciprofloxacina gli oppiacei di premedicazione (ad es. papaveretum) o gli oppiacei di premedicazione usati con gli anticolinergici di premedicazione (ad es. atropina o ioscina), in quanto i livelli sierici di ciprofloxacina risultano ridotti. È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e benzodiazepine di premedicazione non altera i livelli plasmatici di ciprofloxacina. Tuttavia, si consiglia un attento monitoraggio della terapia con benzodiazepine, dal momento che è stata osservata una ridotta clearance del diazepam, con prolungamento dell'emivita, nell'ambito della somministrazione concomitante di ciprofloxacina e diazepam e, molto raramente, midazolam.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso della ciprofloxacina durante la gravidanza è controindicato. Non esistono dati sufficienti relativi all'uso della ciprofloxacina durante la gravidanza. Finora non esistono dati relativi ad un aumento del rischio di anomalie congenite o di altri effetti indesiderati in caso di uso della ciprofloxacina o di altri chinoloni nel primo trimestre di gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non hanno dimostrato alcun effetto teratogeno. Tuttavia, in caso di esposizione degli animali ai chinoloni in età giovane e in età prenatale, sono stati osservati effetti sulla cartilagine immatura (vedere paragrafo 5.3). Dal

momento che non sono noti i rischi per la specie umana, Ciprofloxacina Hikma non deve essere somministrato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

La ciprofloxacina viene secreta nel latte materno. A causa del rischio di artropatia e di altri potenziali effetti tossici gravi per il bambino, la ciprofloxacina è controindicata durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

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

Ciprofloxacina Hikma altera lievemente o in misura moderata la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In caso di comparsa di effetti indesiderati a livello del sistema nervoso centrale, ad es. capogiro, i pazienti non devono mettersi alla guida di un veicolo o azionare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sono state osservati effetti indesiderati nel 5-14% dei pazienti trattati con ciprofloxacina. La maggior parte degli effetti indesiderati coinvolge l'apparato gastrointestinale e il sistema nervoso centrale.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

molto comuni ($\geq 1/10$)

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

non comuni ($\geq 1/1,000, < 1/100$)

rari ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$)

molto rari ($< 1/10,000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Infezioni e infestazioni

Non comuni: moniliasi

Patologie del sistema emolinfopoietico

Non comuni: eosinofilia, leucopenia.

Rare: leucopenia (granulocitopenia), anemia, leucocitosi, valori di protrombina alterati, trombocitopenia, trombocitemia (trombocitosi).

Molto rare: anemia emolitica, pancitopenia, agranulocitosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rare: edema (periferico, angioedema, facciale), reazione allergica, febbre da farmaci, reazione anafilattoide (anafilattica).

Molto rare: edema polmonare in caso di shock (anafilattico; con pericolo di vita), eruzione cutanea pruriginosa, sintomi tipo malattia da siero.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Rare: iperglicemia.

Disturbi psichiatrici

Rari: ansietà, incubi, depressione, allucinazioni.

Molto rari: reazioni psicotiche (che possono progredire fino alla comparsa di comportamenti autolesivi).

Patologie del sistema nervoso

Comuni: alterazioni del gusto (in genere reversibili al termine del trattamento), capogiro, cefalea, insonnia, agitazione, confusione.

Rare: perdita del gusto (ridotta sensazione gustativa), parestesia (paralgesia periferica), tremore, convulsioni, emicrania.

Molto rare: parosmia (alterazioni dell'olfatto), anosmia (in genere reversibile al termine del trattamento), di convulsioni da grande male, andatura anomala (insicura), ipertensione endocranica, atassia, iperestesia, ipertonica.

Patologie dell'occhio

Rari: alterazioni della vista, diplopia, cromatopsia.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Rare: tinnito, sordità transitoria (soprattutto alle alte frequenze).

Patologie cardiache

Rare: tachicardia.

In casi molto rari sono stati riferite aritmia ventricolare, prolungamento dell'intervallo QT e torsione di punta. Questi eventi sono stati osservati soprattutto in pazienti con altri fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QT.

Patologie vascolari

Non comuni: (trombo) flebite.

Rare: sincope (svenimento), vasodilatazione (vampate di calore).

Molto rare: vasculite (petecchie, bolle emorragiche, papule, formazione di croste).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rare: dispnea, edema della laringe.

Patologie gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea.

Non comuni: vomito, dispepsia, flatulenze, anoressia, dolore addominale.

Rare: colite pseudomembranosa, moniliasi (orale).

Molto rare: moniliasi (gastrointestinale), pancreatite.

Patologie epatobiliari

Rare: ittero, ittero colestatico, necrosi epatocellulare.

Molto rare: epatite, necrosi epatocellulare (in casi molto rari con progressione verso l'insufficienza epatica con pericolo di vita).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comuni: eruzione cutanea.

Non comuni: prurito, esantema maculopapuloso, orticaria.

Rare: fotosensibilizzazione, eritema multiforme ed eritema nodoso.

Molto rare: eritema nodoso, eritema multiforme (minore), sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica (sindrome di Lyell), petecchie.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comuni: artralgia (dolore articolare).

Rare: mialgia (dolore muscolare), disturbi articolari (articolazioni gonfie).

Molto rare: tendinite (in particolare del tendine d'Achille), rotture parziali o totali dei tendini (in particolare del tendine d'Achille), esacerbazione dei sintomi della miastenia, dolori muscolari, infiammazione delle guaine tendinee (tenosinovite).

Patologie renali e urinarie

Rare: insufficienza renale acuta, alterazioni della funzionalità renale, moniliasi vaginale, ematuria, cristalluria, nefrite interstiziale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comuni: astenia (sensazione generale di debolezza, fatica), reazioni in sede di iniezione.

Rare: sudorazione.

Esami diagnostici

Non comuni: aumento della creatininemia, aumento dell'uremia; risultati anomali nei test di funzionalità epatica (aumento SGOT e SGPT), bilirubinemia e aumento della fosfatasi alcalina.

Molto rari: aumento dei livelli di amilasi/lipasi.

Altro

Non comuni: embolia polmonare, dispnea, edema polmonare, epistassi, emottisi e singhiozzo.

Molto rari: astenia, alterazione transitoria della funzionalità renale fino all'insufficienza renale transitoria, fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto ed estremo si osservano danni renali reversibili. È stato riferito che un sovradosaggio di 12 g induce la comparsa di sintomi tossici di lieve entità.

I sintomi legati al sovradosaggio possono comprendere capogiro, tremore, cefalea, stanchezza, convulsioni, allucinazioni, confusione, disturbi gastrointestinali, alterazioni epatiche e renali, cristalluria, ematuria.

Sottoporre il paziente a stretto monitoraggio e a trattamento sintomatico con misure di supporto. I pazienti devono essere idratati in modo adeguato. Con l'emodialisi o la dialisi peritoneale si riesce ad eliminare solo una piccola quantità di ciprofloxacina (meno del 10%).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antibatterici chinolonici, codice ATC: J01MA02

Modalità d'azione

La ciprofloxacina possiede una rapida azione battericida, sia in fase di proliferazione che in fase di riposo. Nella fase di proliferazione batterica si verifica un parziale avvolgimento e srotolamento dei cromosomi. L'enzima DNA girasi svolge un ruolo decisivo in questo processo. La ciprofloxacina inibisce la DNA girasi, con conseguente inibizione della sintesi del DNA.

In vitro, la ciprofloxacina è efficace nei confronti di un gran numero di batteri aerobi gram-negativi, compreso *P. aeruginosa*. È efficace anche contro batteri gram-positivi, come stafilococchi e streptococchi. Gli anaerobi sono in genere meno sensibili.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla ciprofloxacina si sviluppa attraverso fasi multiple di mutazione genomica (tipo *multiple step*). In ceppi clinici di *E.coli* e *Klebsiella spp.* resistenti ai chinoloni è stata riscontrata una resistenza trasferibile ai chinoloni, mediata da plasmidi, associata alla proteina qnr. Per via del suo meccanismo d'azione, la ciprofloxacina non presenta resistenze crociate con altri importanti gruppi di sostanze chimicamente differenti, quali gli antibiotici beta-lattamici, gli aminoglicosidi, le tetracicline, i macrolidi e i polipeptidi, le sulfonamidi, il trimetoprim e la nitrofurantoina.

All'interno del gruppo dei chinoloni sono state osservate resistenze crociate. Lo sviluppo di resistenza alla ciprofloxacina e ad altri fluorochinoloni è stato osservato negli stafilococchi, in particolare in *S. aureus* resistente alla meticillina, in *P. aeruginosa*, *E. coli* ed *E. faecalis* (vedere la tabella delle sensibilità).

In particolare i pazienti sottoposti a terapia a lungo termine (ad es. per il trattamento di fibrosi cistica, osteomielite), o quelli estremamente sensibili alle infezioni (ad es. in caso di profilassi selettiva in determinati pazienti neutropenici, respirazione artificiale ecc.) sono esposti al rischio maggiore. La percentuale di ceppi resistenti può essere soggetta a significative variazioni locali. Pertanto, è opportuno determinare regolarmente il livello di resistenza.

Valori di breakpoint

In accordo con EUCAST, per la ciprofloxacina sono stati definiti i seguenti valori di breakpoint per i batteri aerobi:

- *Enterobacteriaceae*: $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
 - *Pseudomonas* spp. $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
 - *Acinetobacter* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
 - *S. pneumoniae* $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 2 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
 - *Staphylococcus* spp. $\leq 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 1 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
 - *H. influenzae* e *M. catarrhalis* $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi sensibili, $> 0,5 \mu\text{g/ml}$ per microrganismi resistenti;
- I valori di breakpoint non correlati ad una specie sono $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ per organismi sensibili, $> 1 \mu\text{g/ml}$ per organismi resistenti.

La prevalenza della resistenza acquisita per determinate specie può variare a seconda della regione geografica e con il passare del tempo; pertanto, è auspicabile ottenere dati locali sulla resistenza, soprattutto per il trattamento delle infezioni gravi. Se necessario, rivolgersi agli esperti del settore se la prevalenza locale della resistenza è tale da rendere dubbia l'utilità del medicinale perlomeno in alcuni tipi di infezione.

<i>Specie generalmente sensibili</i>
Aerobi gram-negativi
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Specie per le quali la resistenza acquisita può rappresentare un problema</i>
Aerobi gram-positivi
<i>Staphylococcus coagulasi-negativo</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
MRSA*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibile alla meticillina)
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> PEN-R
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aerobi gram-negativi
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter</i> spp. produttore di Amp-C
<i>Escherichia coli</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organismi resistenti
Aerobi gram-positivi
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
Aerobi gram-negativi
<i>E. coli</i> multiresistente
<i>Providencia</i> spp.

* *Gli MRSA sono resistenti alla ciprofloxacina con alta probabilità, e la ciprofloxacina non deve essere utilizzata per trattare infezioni eventualmente o sicuramente dovute a MRSA, a meno che il microrganismo non sia sicuramente sensibile.*

Abbreviazioni:

ESBL: Beta-lattamasi a spettro esteso

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente alla meticillina

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione per via orale, la ciprofloxacina viene assorbita in maniera rapida ed efficace. Il picco di concentrazione plasmatico è compreso tra 0,3 e 5,9 mg/l e viene raggiunto entro 0,5 - 2 ore dopo la somministrazione di 50-1000 mg p.o. Esiste una correlazione lineare tra la dose somministrata, da un lato, e la concentrazione plasmatica e l'AUC, dall'altro. La biodisponibilità della ciprofloxacina dopo somministrazione orale è compresa tra il 70% e l'85%.

La biodisponibilità è minore se la ciprofloxacina viene somministrata contemporaneamente ad antiacidi contenenti idrossido di alluminio e/o di magnesio e con sali di calcio e ferro.

Dosi ripetute (due volte al giorno) non provocano un accumulo del farmaco. Dopo dodici ore dalla somministrazione e.v. di 200 mg, la concentrazione plasmatica è ancora superiore ai valori MIC della maggior parte dei patogeni clinicamente rilevanti (circa 0,1 µg/ml).

Distribuzione

Allo steady state, il volume apparente di distribuzione della ciprofloxacina è compreso tra 1,7 e 2,7 l/kg. Il volume di distribuzione relativamente grande è indicativo di un'alta penetrazione nei tessuti e nei liquidi corporei, come bile, tessuto renale, colecistico ed epatico.

Anche le concentrazioni nei tessuti polmonari, genitali femminili e tessuto/liquido prostatico erano significativamente superiori alle concentrazioni nel siero.

La concentrazione di ciprofloxacina nelle vescicole, nella linfa, nelle secrezioni nasali, nel liquido peritoneale, nella saliva e nel tessuto adiposo ammonta circa alla metà della concentrazione nel siero. La concentrazione della ciprofloxacina nell'escreato è pari al 50% - 70% della concentrazione nel siero.

In esperimenti condotti negli animali è stato dimostrato che la ciprofloxacina attraversa la placenta e viene escreta nel latte materno.

Il legame della ciprofloxacina con le proteine plasmatiche è compreso tra il 16% e il 28% e non è dipendente dalla concentrazione o dal pH (determinato tramite ultrafiltrazione).

Biotrasformazione

La ciprofloxacina viene escreta per la maggior parte immodificata. In parte viene convertita in desetileno-, sulfo-, oxo- e formilciprofloxacina. Tutti i metaboliti sono attivi, ma in misura minore della ciprofloxacina.

Eliminazione

Dopo somministrazione di ciprofloxacina per via orale ed endovenosa viene escreto immodificato, rispettivamente, il 70% e il 77% circa. Dopo somministrazione per via orale, il 45% viene escreto

immodificato nelle urine e il 25% nelle feci. Dopo somministrazione e.v., il 62% viene escreto immodificato nelle urine e il 15% nelle feci. Dopo somministrazione per via orale ed e.v., rispettivamente il 19% e il 12% della ciprofloxacina viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine e nelle feci. Il numero maggiore di metaboliti dopo somministrazione orale è indicativo di un certo metabolismo presistemico (di "first pass"), con formazione, soprattutto, di sulfociprofloxacina. La clearance totale della ciprofloxacina è dose-indipendente e rimane invariata anche in caso di somministrazioni ripetute. La clearance renale rappresenta il 60%-70% della clearance totale ed è approssimativamente 3 volte superiore alla clearance della creatinina. La clearance renale avviene tramite filtrazione glomerulare e secrezione tubulare attiva. L'emivita di eliminazione della ciprofloxacina è compresa tra 3,4 e 6,9 ore dopo somministrazione orale singola o multipla. Dopo somministrazione endovenosa singola e multipla, l'emivita di eliminazione è compresa tra 3 e 4,6 ore.

Caratteristiche nei pazienti

Nei pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) l'emivita di eliminazione può risultare prolungata di un fattore 2.

L'emivita di eliminazione della ciprofloxacina non cambia con l'età.

La farmacocinetica della ciprofloxacina nei bambini affetti da fibrosi cistica si differenzia da quella dei bambini senza fibrosi cistica, e le raccomandazioni per la dose si riferiscono esclusivamente ai bambini con fibrosi cistica. La somministrazione orale di 20 mg/kg due volte al giorno nei bambini con fibrosi cistica risulta in un'esposizione paragonabile a quella degli adulti in seguito a una dose orale di 750 mg due volte al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come avviene con altri inibitori della girasi, la ciprofloxacina può indurre danni articolari durante la fase della crescita degli animali giovani.

La ciprofloxacina è potenzialmente neurotossica e, a dosi elevate, induce alterazioni testicolari reversibili. Dagli studi di mutagenesi non sono stati ricavati dati indicativi di un effetto mutageno della ciprofloxacina. Tuttavia, come avviene con altri chinoloni, la ciprofloxacina è fototossica negli animali in caso di esposizione a dosi rilevanti per l'uomo. Il potenziale fototossico, fotomutageno e fotocarcinogeno della ciprofloxacina è paragonabile a quello di altri inibitori della girasi. Altri effetti preclinici sono stati osservati solo in caso di esposizione a dosi considerate sufficientemente in eccesso rispetto alle dosi massime impiegate nell'uomo; pertanto, il rischio nella specie umana è trascurabile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido lattico (E 270)
sodio cloruro
acido cloridrico (E 507) per l'aggiustamento del pH
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Il Ciprofloxacina Hikma non deve essere miscelato con soluzioni instabili ad un pH di circa 4. Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

Conservare il flaconcino fino all'uso nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro trasparente di tipo I, chiuso con un tappo di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio.

Confezioni da 1, 5, 10 e 20 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Monouso. Il prodotto non utilizzato e il flaconcino devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Usare immediatamente dopo l'apertura del flaconcino.

Ciprofloxacina Hikma è compatibile con le soluzioni seguenti: soluzione fisiologica di cloruro di sodio, soluzione Ringer, soluzione Ringer lattato, soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) o 100 mg/ml (10 %) e soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) con soluzione di cloruro di sodio 2,25 mg/ml (0,225 %) o 4,5 mg/ml (0,45%) e soluzione di fruttosio al 10%. La compatibilità con tali soluzioni è stata dimostrata con concentrazioni di ciprofloxacina di 1 mg/ml. La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata immediatamente dopo la diluizione, dopo 24 ore a 2-8°C e dopo 24 ore a temperatura ambiente. Tranne che in caso di compatibilità dimostrata, la soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente.

Prima della somministrazione, esaminare a vista la soluzione ricostituita, al fine di rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato o di alterazioni del colore. La soluzione ricostituita è limpida.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, soluzione per infusione
ciprofloxacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene: ciprofloxacina lattato equivalente a 2 mg di ciprofloxacina.
Ciascun flaconcino da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido lattico (E270), sodio cloruro, acido cloridrico (E507) e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

Vedere il foglio illustrativo allegato.

8. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare il flaconcino fino all'uso nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.
Non refrigerare o congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il prodotto non utilizzato e il flaconcino devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmaceutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da M6, 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n. {xxxxxx}

14. CONDIZIONI GENERALI DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Non pertinente.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

Etichetta di flacone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ciprofloxacina Hikma 200 mg/100 ml, soluzione per infusione
ciprofloxacina
Uso endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto n. {xxxxxxx}

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

La soluzione contiene 2 mg di ciprofloxacina per ml come ciprofloxacina lattato.

6. ALTRO

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, soluzione per infusione

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Ciprofloxacin Hikma e a che cosa serve
2. Prima di usare Ciprofloxacin Hikma
3. Come usare Ciprofloxacin Hikma
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ciprofloxacin Hikma
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È CIPROFLOXACIN HIKMA E A CHE COSA SERVE

Ciprofloxacin Hikma è un antibiotico.

Ciprofloxacin Hikma viene usato per il trattamento delle infezioni gravi e/o con pericolo di vita, causate da microrganismi sensibili alla ciprofloxacina. Le seguenti infezioni possono essere trattate con Ciprofloxacin Hikma per via endovenosa (attraverso il sangue):

- infezioni complicate delle vie urinarie
- determinate infezioni delle vie respiratorie inferiori, compresa la polmonite
- infezioni complicate della cute e dei tessuti molli
- infezioni dell'osso.

Bambini e adolescenti

Ciprofloxacin Hikma può essere usato anche nel trattamento delle infezioni acute delle vie respiratorie inferiori causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* nei bambini e negli adolescenti dai 5 ai 17 anni affetti da fibrosi cistica (chiamata anche *mucoviscidosi*), una malattia ereditaria che colpisce determinate ghiandole. Essa colpisce i polmoni, le ghiandole sudoripare e l'apparato digerente, e provoca disturbi cronici della respirazione e della digestione.

2. PRIMA DI USARE CIPROFLOXACIN HIKMA

NON usi Ciprofloxacin Hikma

- se ha una reazione allergica nota (*ipersensibilità*) alla ciprofloxacina, ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ciprofloxacin Hikma o ad altri medicinali chinolonici
- nei bambini al di sotto dei 5 anni
- nei bambini e negli adolescenti nell'età della crescita, tranne che per il trattamento delle infezioni acute delle vie respiratorie inferiori causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* nei bambini e negli adolescenti dai 5 ai 17 anni affetti da fibrosi cistica
- nei pazienti con una storia clinica di disturbi dei tendini in relazione con la somministrazione di un fluorochinolone
- durante la gravidanza o se desidera una gravidanza
- durante l'allattamento

- se Ciprofloxacina Hikma e tizanidina (usata per il trattamento degli spasmi muscolari) vengono somministrati contemporaneamente.

Faccia attenzione con Ciprofloxacina Hikma soprattutto

Chieda consiglio al medico se una qualsiasi delle precauzioni o avvertenze riportate qui di seguito è valida per lei o è stata valida in passato.

Prima del trattamento – se soffre o ha sofferto in passato di una delle seguenti malattie:

- convulsioni, epilessia o un'altra malattia del cervello, ad esempio ridotto flusso di sangue nel cervello, ictus o aumentata predisposizione alle convulsioni, perché i possibili effetti indesiderati della ciprofloxacina possono danneggiare il cervello.
- aumento della frequenza cardiaca con pericolo di vita (torsione di punta). Consulti il suo medico se soffre di questa malattia.
- miastenia grave (un particolare tipo di debolezza muscolare). La ciprofloxacina può esacerbare i sintomi di questa malattia. In presenza di un qualsiasi sintomo indicativo di un peggioramento della miastenia grave, consulti il suo medico.
- disturbi del fegato nel passato. Se nota sintomi quali una colorazione giallastra della pelle o degli occhi, consulti immediatamente il suo medico.
- alterazioni significative della funzionalità renale. Il Suo medico controllerà con attenzione la funzione dei suoi reni.
- deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (una malattia ereditaria dei globuli rossi, dovuta al difetto di un enzima). Consulti il suo medico se lei o qualcuno dei suoi famigliari soffre di questa malattia. La malattia può causare un'estesa distruzione di globuli rossi (reazione emolitica), con conseguente anemia. Sono segni di anemia una sensazione di debolezza e, in casi più gravi, affanno e pallore.

Durante o dopo il trattamento – se si verifica una delle condizioni seguenti:

- sensazione di depressione o confusione dopo la somministrazione di Ciprofloxacina Hikma. In tal caso consulti immediatamente il suo medico.
- dolore e infiammazione temporanei dei tendini, in particolare del tendine d'Achille. Questo medicinale può causare tali effetti indesiderati in particolare negli anziani o nei pazienti che assumono un medicinale appartenente al gruppo dei cosiddetti steroidi, come l'idrocortisone. Se nota tali sintomi, consulti immediatamente il suo medico e tenga a riposo la gamba interessata.
- diarrea grave e continua durante il trattamento, eventualmente con sangue e muco. In questo caso consulti immediatamente il suo medico, perché potrebbe avere un'infiammazione grave dell'intestino crasso (colite pseudomembranosa). Questa malattia comporta un pericolo di vita e può essere fatale.
- aumentata sensibilità della pelle alla luce solare o ai raggi UV. Eviti l'esposizione prolungata alla luce solare intensa, alle lampade solari o ad altre fonti di raggi UV. Se l'esposizione alla luce solare o ai raggi UV è inevitabile, deve usare una crema solare protettiva. Se, nonostante queste precauzioni, dovessero comparire febbre, eruzione cutanea, prurito o piccole macchie rosse sulla pelle, consulti il suo medico, perché potrebbe essere necessario sospendere il trattamento.
- reazioni allergiche dopo la prima somministrazione di questo medicinale. In tal caso consulti immediatamente il suo medico. I segni legati a queste reazioni sono: un brusco calo della pressione arteriosa, pallore, irrequietezza, polso debole/rapido, pelle umida e fredda, capogiro. In casi molto rari queste reazioni allergiche possono causare shock con pericolo di vita.
- reazioni locali dopo la somministrazione di questo medicinale. Tali reazioni possono comparire in particolare se l'infusione dura 30 minuti o meno. Esse possono apparire come reazioni locali della pelle, ad es. arrossamento, irritazione o dolore, e, generalmente, scompaiono rapidamente dopo il termine dell'infusione. Se queste reazioni dovessero comparire ripetutamente o peggiorare in occasione di un'infusione successiva, non devono essere somministrate ulteriori infusioni.

- cristalluria (presenza di cristalli nelle urine, con disagio durante la minzione). In tal caso consulti il suo medico per sottoporsi ad un esame delle urine. Inoltre, deve bere una quantità sufficiente di liquidi (circa 1,5 - 2 litri al giorno).
- test del *Mycobacterium tuberculosis*. Informi il suo medico del trattamento con Ciprofloxacina Hikma, perché i risultati di questo test possono essere alterati.

Uso di Ciprofloxacina Hikma con altri medicinali

Usare particolare cautela in caso di uso contemporaneo di Ciprofloxacina Hikma con uno dei seguenti medicinali:

- teofillina (usata nel trattamento dell'asma), clozapina (usata nel trattamento della schizofrenia), tacrina (usata contro i sintomi della malattia di Alzheimer), ropinirolo (usato nel trattamento del morbo di Parkinson) e tizanidina (usata nel trattamento dei crampi muscolari).
Se usa uno di questi medicinali insieme alla ciprofloxacina, verrà sottoposto a monitoraggio al fine di rilevare eventuali segni di sovradosaggio.
Le sostanze riportate sopra vengono sottoposte a trasformazione da parte di un enzima specifico (CYP1A2). La ciprofloxacina inibisce questo enzima, e quindi la quantità di questi altri medicinali nel sangue può aumentare.
- determinati agenti antinfiammatori (ad es. ibuprofene, naprossene, ma non l'acido acetilsalicilico), se la ciprofloxacina viene somministrata a dosi molto alte. Ciò può provocare la comparsa di crisi epilettiche.
- ciclosporina (usata per prevenire le reazioni di rigetto dopo i trapianti d'organo).
In questo caso la funzionalità dei reni deve essere controllata di frequente (due volte alla settimana).
- anticoagulanti orali (usati per prevenire la coagulazione del sangue, ad es. la warfarina). Ciò può provocare un prolungamento del tempo di sanguinamento. Pertanto il tempo di sanguinamento deve essere sottoposto a monitoraggio.
- glibenclamide (usata nel trattamento del diabete). Ciò può potenziare gli effetti della glibenclamide (eccessiva riduzione dei livelli di zucchero nel sangue).
- probenecid (usato nel trattamento della gotta). I livelli di ciprofloxacina nel sangue possono aumentare.
- fenitoina (usata nel trattamento dell'epilessia). I livelli nel sangue di questo medicinale possono aumentare o diminuire.
- caffèina (usata come stimolante), pentossifillina (usata nel trattamento dei disturbi circolatori degli arti) e mexiletina (usata per il trattamento delle irregolarità del battito cardiaco). I livelli nel sangue di questi medicinali possono aumentare.
- metotrexato (usato nel trattamento del cancro o per sopprimere il sistema immunitario). Il suo medico la sottoporrà a monitoraggio per rilevare eventuali segni di sovradosaggio del metotrexato.
La ciprofloxacina può inibire l'escrezione del metotrexato attraverso i reni, con conseguente aumento dei livelli di metotrexato nel sangue.
- farmaci di premedicazione (usati prima dell'induzione dell'anestesia): si raccomanda di non usare contemporaneamente con la ciprofloxacina gli oppiacei di premedicazione (ad es. papaveretum) o gli oppiacei di premedicazione usati con gli anticolinergici di premedicazione (ad es. atropina o ioscina), in quanto i livelli sierici di ciprofloxacina risultano ridotti. È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e benzodiazepine di premedicazione non altera i livelli plasmatici di ciprofloxacina. Tuttavia, si raccomanda un attento monitoraggio della terapia a base di benzodiazepine, dal momento che è stata osservata una ridotta clearance del diazepam, con prolungamento dell'emivita, nell'ambito della somministrazione concomitante di ciprofloxacina e diazepam e, molto raramente, midazolam.

Se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate è valida per lei, il suo medico può decidere di prescriverle un altro medicinale, oppure di modificare la dose di Ciprofloxacina Hikma o dell'altro medicinale.

È opportuno non usare mai diversi medicinali contemporaneamente senza aver prima consultato il proprio medico.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Durante la gravidanza il Ciprofloxacina Hikma non le deve essere somministrato. Consulti il suo medico se è incinta o se desidera una gravidanza.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

La ciprofloxacina passa nel latte materno. Durante il trattamento con la ciprofloxacina non deve allattare, a causa del rischio di malformazioni della cartilagine articolare e di altri effetti nocivi sul bambino allattato. Se sta allattando, consulti il suo medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

La ciprofloxacina può ridurre l'attenzione. Se soffre di capogiro, non guidi e non utilizzi macchinari il cui uso richieda piena concentrazione.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Ciprofloxacina Hikma

Se segue una dieta con contenuto ridotto di sodio, tenga presente che 100 ml di Ciprofloxacina Hikma contengono 15,4 mmol (equivalenti a 354 mg) di sodio.

3. COME USARE CIPROFLOXACIN HIKMA

Posologia

La posologia del Ciprofloxacina Hikma dipende dalla gravità e dal tipo di infezione, dalla sensibilità del(i) patogeno(i) e dall'età, dal peso e dalla funzionalità renale del paziente.

La dose abituale negli adulti è di 200-400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno.

In caso di infezioni molto gravi, la dose può essere aumentata fino ad una dose massima giornaliera di 1200 mg (400 mg tre volte al giorno).

Bambini e adolescenti

Per il trattamento delle infezioni polmonari acute causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* nei bambini e negli adolescenti (5-17 anni) affetti da fibrosi cistica, si somministrano 15 mg di ciprofloxacina per kg di peso corporeo due volte al giorno, oppure 10 mg di ciprofloxacina per kg di peso corporeo tre volte al giorno (massimo 1200 mg al giorno).

Modifiche del dosaggio

Nei pazienti al di sopra dei 65 anni il medico può modificare la dose in base alla funzionalità renale e alla gravità della malattia.

Se soffre di disturbi ai reni, informi il suo medico. In caso di funzionalità renale ridotta, il medico potrà ritenere necessario un aggiustamento della dose.

Modo e via(e) di somministrazione

Somministrare Ciprofloxacina Hikma tramite un'infusione endovenosa di breve durata (infusione in una vena) nell'arco di 30-60 minuti.

Durata del trattamento

La durata del trattamento con Ciprofloxacina Hikma dipende dalla gravità dell'infezione, dall'effetto del trattamento e dalla sensibilità del(i) patogeno(i).

Proseguire il trattamento per almeno tre giorni dalla scomparsa dei segni di infezione.

Il trattamento delle infezioni polmonari acute nei bambini e negli adolescenti affetti da fibrosi cistica ha una durata di 10-14 giorni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Ciprofloxacina Hikma può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Sono state osservati effetti indesiderati nel 5-14% dei pazienti trattati con ciprofloxacina.

Gli effetti indesiderati più frequenti riguardano lo stomaco e l'intestino, il sistema nervoso, la pelle e il tessuto connettivo.

Per maggiori informazioni su alcuni degli effetti indesiderati fare riferimento al paragrafo 2, "Fare attenzione con Ciprofloxacina Hikma soprattutto durante o dopo il trattamento".

La frequenza degli effetti indesiderati viene classificata come segue:

<u>Molto comuni</u>	in più di 1 paziente su 10
<u>Comuni</u>	in più di 1 paziente su 100, ma in meno di 1 paziente su 10
<u>Non comuni</u>	in più di 1 paziente su 1.000, ma in meno di 1 paziente su 100
<u>Rari</u>	in più di 1 paziente su 10.000, ma in meno di 1 paziente su 1.000
<u>Molto rari</u>	in meno di 1 paziente su 10.000, comprese le segnalazioni isolate

Comuni

- alterazioni del gusto (in genere reversibili al termine del trattamento), capogiro, mal di testa, difficoltà a dormire (insonnia), agitazione, confusione
- nausea, diarrea
- eruzione cutanea

Non comuni

- infezioni da funghi (moniliasi)
- aumento delle cellule eosinofile (eosinofilia), riduzione dei globuli bianchi (leucopenia), con maggiore predisposizione alle infezioni
- infiammazione di una vena collegata alla formazione di coaguli (tromboflebite); la vena diventa spesso dura ed è ricoperta da pelle arrossata
- vomito, disturbi della digestione, flatulenze, perdita dell'appetito, dolore addominale
- prurito, eruzione cutanea con macchie pianeggianti (eruzione maculopapulare), orticaria.
- dolore articolare (artralgia)
- sensazione generale di debolezza, fatica (astenia), irritazione o dolore nel sito d'iniezione
- aumento della creatinina o dell'urea nel sangue, risultati anomali nei test di funzionalità epatica, presenza del pigmento della bile nel sangue (bilirubinemia) e aumento di un determinato enzima nel sangue (fosfatasi alcalina)
- embolia polmonare, difficoltà a respirare (dispnea), edema polmonare, perdita di sangue dal naso (epistassi), tosse con sangue (emottisi) e singhiozzo.

Rari

- riduzione dei globuli rossi (anemia), aumento dei globuli bianchi (leucocitosi), alterazioni dei valori di protrombina (fattore della coagulazione), riduzione delle piastrine (trombocitopenia) con lividi e tendenza al sanguinamento, aumento delle piastrine (trombocitosi)
- gonfiore degli arti e del viso (edema periferico, edema faciale), gonfiore improvviso del viso o della gola con difficoltà respiratorie e/o prurito ed eruzione cutanea, spesso sotto forma di reazione allergica (edema angioneurotico), reazioni allergiche, febbre dovuta alla somministrazione del medicinale, grave reazione allergica con difficoltà respiratoria o capogiro (reazione anafilattica)
- aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- ansietà, incubi, grave depressione, sensazione di vedere oggetti o sentire voci inesistenti (allucinazioni)
- riduzione del gusto, sensazioni anomale (parestesia), tremore, spasmi/ convulsioni, grave mal di testa (emicrania)
- disturbi della vista, come visione doppia (diplopia) e visione di tutti gli oggetti in un determinato colore (cromatopsia)
- rumori nelle orecchie (tinnito), sordità transitoria (soprattutto alle alte frequenze)
- aumento della frequenza cardiaca (tachicardia)

- svenimento (sincope), dilatazione dei vasi sanguigni (vasodilatazione)
- respiro corto (dispnea), gonfiore della laringe con difficoltà a respirare (edema laringeo)
- diarrea grave e continua, eventualmente con sangue e muco, dovuta ad una grave infiammazione dell'intestino crasso (colite pseudomembranosa), infezioni da funghi nella bocca (moniliasi orale)
- colorazione giallastra della pelle e della parte bianca degli occhi (ittero), ittero dovuto a un ostacolo al flusso della bile dal fegato (ittero colestatico), necrosi delle cellule del fegato
- aumentata sensibilità alla luce (fotosensibilizzazione), eritema multiforme ed eritema nodoso
- dolore muscolare (mialgia), disturbi articolari (articolazioni gonfie)
- insufficienza renale acuta, alterazioni della funzionalità renale, secrezione vaginale dovuta a infezioni da funghi (moniliasi vaginale), presenza di sangue nelle urine (ematuria), presenza di cristalli nelle urine, con conseguenti disturbi della minzione (cristalluria), infiammazione del rene con sangue nelle urine, febbre e dolore ai fianchi (nefrite interstiziale)
- sudorazione

Molto rari

- riduzione dei globuli rossi per marcata distruzione di queste cellule (anemia emolitica), grave riduzione delle cellule del sangue (pancitopenia), grave riduzione dei globuli bianchi con comparsa improvvisa di febbre alta, forte mal di gola e ulcere nella bocca (agranulocitosi)
- condizione di pericolo di vita, caratterizzata da un brusco calo della pressione arteriosa, pallore, irrequietezza, polso debole/rapido, pelle fredda e umida, capogiro, dovuti ad una grave allergia a questo medicinale (shock anafilattico), eruzione cutanea accompagnata da prurito, febbre, gonfiore delle articolazioni, dolori muscolari, eruzione cutanea (con sintomi simili a quelli che compaiono nella cosiddetta malattia da siero)
- alterata capacità di controllo del proprio comportamento e delle proprie azioni (reazioni psicotiche che possono progredire fino alla comparsa di comportamenti autolesivi)
- alterazioni dell'olfatto (parosmia), perdita dell'olfatto (anosmia; generalmente, l'olfatto ritorna normale al termine del trattamento), convulsioni (attacchi di grande male), andatura anomala (instabile), aumento della pressione all'interno del cranio (ipertensione endocranica), mancanza di coordinazione (atassia), aumentata sensibilità agli stimoli (iperestesia), rigidità (ipertonia).
- battito cardiaco irregolare (aritmia ventricolare), anomalie nel tracciato elettrocardiografico, aumento della frequenza cardiaca con pericolo di vita (torsione di punta). Questi effetti indesiderati compaiono soprattutto nei pazienti a rischio per determinati disturbi cardiaci.
- infiammazione dei vasi sanguigni (vasculite), caratterizzata da piccole macchie causate da sanguinamenti nella pelle (petecchie), bollicine ripiene di sangue (bolle emorragiche), noduli cutanei (papule), formazione di escare (tessuto morto che si stacca dalla pelle sana)
- infezioni da funghi nell'apparato gastrointestinale (moniliasi gastrointestinale), infiammazione del pancreas (pancreatite)
- infiammazione del fegato (epatite), distruzione del tessuto del fegato (necrosi epatocellulare, molto raramente con insufficienza epatica e pericolo di vita)
- eruzione cutanea con macchie rosse (trasudanti), a forma irregolare (eritema (essudativo) multiforme), protuberanze molli blu/rosse sulla pelle (eritema nodoso), grave reazione con febbre (alta), macchie rosse sulla pelle, dolori articolari e/o infiammazione degli occhi (sindrome di Stevens-Johnson), grave reazione con febbre e vescicole sulla pelle/desquamazione della pelle (sindrome di Lyell), piccole macchie rosso porpora (petecchie)
- infiammazione dei tendini (tendinite, in particolare del tendine d'Achille), rotture parziali o totali dei tendini (in particolare del tendine d'Achille), aggravamento dei sintomi della miastenia grave (una forma particolare di debolezza muscolare), infiammazione delle guaine tendinee (tenosinovite)
- aumento dei livelli di amilasi (l'enzima che scinde l'amido) e lipasi (l'enzima che scinde i grassi) nel sangue
- debolezza (astenia), alterazione transitoria della funzionalità renale fino all'insufficienza renale transitoria, fotosensibilizzazione.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE CIPROFLOXACIN HIKMA

Tenere Ciprofloxacin Hikma fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non deve usare Ciprofloxacin Hikma dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone dopo "Exp". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

- Non refrigerare o congelare.
- Conservare il flaconcino fino all'uso nel cartone esterno per proteggerlo dalla luce.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Ciprofloxacin Hikma

- Il principio attivo è la ciprofloxacina lattato.
Ciascun flaconcino da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.
- Gli eccipienti sono acido lattico (E270), sodio cloruro, acido cloridrico (E507) per l'aggiustamento del pH e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ciprofloxacin Hikma e contenuto della confezione

Ciprofloxacin Hikma è una soluzione per infusione sterile, limpida, incolore o dal colore giallo pallido. La soluzione è contenuta in un flaconcino di vetro tipo I, trasparente e incolore, contenente 100 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore(i)

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da M6 n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portogallo
Tel: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

Per ulteriori informazioni su Ciprofloxacin Hikma, contatti il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Questo medicinale è approvato nei Paesi membri dell'EEA con i seguenti nomi:

Austria – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Infusionslösung
Germania – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Lösung zur Intravenösen Anwendung
Irlanda – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion
Italia – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Soluzione per Infusione Endovenosa
Regno Unito – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Solution for Infusion
Paesi Bassi – Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il 01/2007

Le informazioni seguenti sono destinate solo agli operatori medico-sanitari:

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti. Usare immediatamente dopo l'apertura del flaconcino. Monouso.

Il prodotto non utilizzato e il flaconcino devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Il Ciprofloxacina Hikma è compatibile con le seguenti soluzioni: soluzione isotonica di cloruro di sodio, soluzione Ringer, soluzione Ringer lattato, soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) o 100 mg/ml (10%) e soluzione di glucosio 50 mg/ml (5 %) con soluzione di cloruro di sodio 2,25 mg/ml (0,225 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) e soluzione di fruttosio al 10%. La compatibilità con tali soluzioni è stata dimostrata con concentrazioni di ciprofloxacina di 1 mg/ml. La stabilità chimica e fisica è stata dimostrata immediatamente dopo la diluizione, dopo 24 ore a 2-8°C e dopo 24 ore a temperatura ambiente. A meno che la compatibilità sia dimostrata, la soluzione per infusione deve sempre essere somministrata separatamente.

Prima della somministrazione, esaminare a vista la soluzione diluita, al fine di rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato o di alterazioni del colore. La soluzione diluita deve essere limpida.