

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA(DELLE) FORMA(E)
FARMACEUTICA(CHE), DEI (DEL) DOSAGGI(O), DELLA(DELLE) VIA(E) DI
SOMMINISTRAZIONE, DEL(DEI) RICHIEDENTE(I), DEL (DEI) TITOLARE(I) 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	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Paesi Bassi	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Paesi Bassi	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml

Austria	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Austria Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Austria	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Austria Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Austria	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Austria Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Belgio	Fresenius Kabi N.V. Molenberglei 7 B-2627 Schelle, Belgio Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Belgio	Fresenius Kabi N.V.Molenberglei 7B-2627 Schelle, Belgio Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 400 mg/200 ml,soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml

Cipro	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/ml soluzione per infusione	2 mg/ml mg/50 ml,	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Cipro	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/ml soluzione per infusione	2 mg/ml mg/100 ml,	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Cipro	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/ml soluzione per infusione	2 mg/ml mg/200 ml,	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Repubblica Ceca	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/ml soluzione per infusione	2 mg/ml mg/50 ml,	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml

Repubblica Ceca	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Repubblica Ceca	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Paesi Bassi Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Germania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/ml, mg/50 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Germania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/ml, mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml

Germania	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Danimarca	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Svezia Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, soluzione per infusione	2 mg/ml Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Grecia	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Grecia	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml

Grecia	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grecia Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/ml soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Spagna	Fresenius Kabi España S.A.c./ Marina 16-18, planta 17,E-08005 Barcelona, Spagna Tel-No.: 0034 93 225 6580 Fax.No.: 0034 93 225 6573	Ciprofloxacin Kabi 2 mg/ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Finlandia	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Svezia Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Ungheria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	2 mg/ml	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml

Ungheria	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italia Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italia Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Italia	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italia Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml

Polonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Germania	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Polonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Polonia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Portogallo	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portogallo	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml

Portogallo	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portogallo Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/ml mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Portogallo	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portogallo Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/ml mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Svezia	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Svezia Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml 2 mg/ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Slovacchia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/ml mg/50 ml,soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml

Slovacchia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml
Slovacchia	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Germania Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
Regno Unito	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Regno Unito Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	100 mg/50 ml
Regno Unito	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Regno Unito Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	200 mg/100 ml

Regno Unito	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Regno Unito Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, soluzione per infusione	Soluzione per infusione	Uso endovenoso	400 mg/200 ml
-------------	---	---	----------------------------	----------------	---------------

ALLEGATO II

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

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI CIPROFLOXACINA KABI E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

Ciprofloxacin è un chinolone efficace *in vitro* contro un gran numero di batteri aerobi gram-negativi nonché contro alcuni organismi gram-positivi. Ciprofloxacin esercita una rapida azione battericida, inducendo l'inibizione dell'enzima DNA-girasi e, di conseguenza, l'inibizione della sintesi del DNA. Ciprofloxacin è assorbita rapidamente e in modo efficace dopo la somministrazione orale. Si osserva una relazione lineare tra la dose, da una parte, e la concentrazione plasmatica, dall'altra parte.

Il trattamento dei pazienti con infezioni complicate del tratto urinario prevede attualmente la terapia empirica con antibiotici a largo spettro (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.

Durante la procedura di deferimento è stato chiesto al richiedente/titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) di:

1. presentare dati clinici e discutere il rapporto rischi/benefici della dose proposta nelle infezioni del tratto urinario. Il richiedente/titolare dell'AIC doveva discutere, dal punto di vista della sicurezza e dell'efficacia, sia la dose di 100 mg due volte al dì sia la dose di 200-400 mg due volte al dì. Contemporaneamente il richiedente/titolare dell'AIC doveva discutere i dati in relazione alle infezioni del tratto urinario superiore e inferiore, complicate e non complicate;
2. presentare dati clinici e discutere il rapporto rischi/benefici della dose giornaliera massima nell'adulto, specificando se questa dose corrisponde a 400 mg due volte al dì o a 400 mg tre volte al dì.

Il richiedente/titolare dell'AIC non ha presentato dati clinici in merito alle questioni relative al rapporto rischi/benefici della dose proposta nel trattamento delle infezioni del tratto urinario e alla dose massima giornaliera nell'adulto, perché in questo caso si tratta di una domanda "generica" (prodotto di riferimento/medicinale originario: Ciproxin della Bayer).

Il richiedente/titolare dell'AIC ha svolto un riesame degli studi clinici pubblicati dalla metà degli anni 1990 fino ai giorni nostri allo scopo di corroborare la posologia raccomandata di 200-400 mg di ciprofloxacin due volte al giorno nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario. Nella maggior parte degli studi veniva utilizzato un regime di 500 mg due volte al giorno per os. Poiché ciprofloxacin ha una biodisponibilità del 70-85%, le dosi orali di 250-500 mg due volte al giorno usate nella maggior parte degli studi pubblicati sono equivalenti alla dose di 200-400 mg due volte al giorno per via endovenosa. Da altri studi in cui veniva paragonata l'efficacia di una dose minore o maggiore di ciprofloxacin è emersa la superiorità della dose maggiore sia nel breve termine (1, 2), sia nel lungo termine (2). Due studi sulle dosi orali di 100 mg due volte al giorno hanno dimostrato, rispettivamente, un'efficacia clinica del 93% e una capacità di eliminazione batterica dell'89% (in riferimento al trattamento delle infezioni non complicate del tratto urinario (3)) e un'efficacia del 91% (n=23) senza sviluppo di resistenza (2). Non è stato reperito alcuno studio clinico in cui sia stata utilizzata la dose di 100 mg endovena due volte al dì per il trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario.

Un altro fattore degno di considerazione è la comparsa di una crescente resistenza a ciprofloxacin, soprattutto negli ultimi 10-15 anni. Il richiedente ha presentato prove che dimostrano l'evoluzione storica della resistenza a ciprofloxacin e il margine sempre più esiguo tra resistenza antibiotica e MIC. Aumentano le prove che indicano un collegamento tra uso inadeguato dei fluorochinoloni, sviluppo di resistenza antimicrobica contro l'intera classe dei fluorochinoloni e insuccesso clinico. Per mantenere l'attività della classe dei fluorochinoloni, i medici devono adottare un approccio basato su

riscontri obiettivi verso la selezione antimicrobica e, in particolare, una strategia per cui il fluorochinolone farmacodinamicamente più potente viene associato, se necessario su base empirica, a patogeni batterici previsti.

Uno dei motivi per cui il richiedente propone una dose più alta di ciprofloxacinina nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario può essere riconosciuto nel fatto che il sottodosaggio è uno dei tre principali fattori che determinano lo sviluppo di resistenza antibiotica ai fluorochinoloni (4).

La pratica medica nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario con ciprofloxacinina si è evoluta ed è cambiata dall'epoca della prima autorizzazione del medicinale nel 1987; il dosaggio proposto è in linea con l'attuale pratica medica (5) ed è confortato dalla letteratura pubblicata.

Per quanto concerne la dose massima, il richiedente ha revisionato 6 studi clinici che esaminavano la sicurezza e l'efficacia dei regimi terapeutici proposti di ciprofloxacinina ad alto dosaggio in pazienti criticamente ammalati. Non sono pervenuti dati sulla comparazione tra efficacia, sicurezza o prevenzione della resistenza batterica utilizzando la dose massima di 800 mg endovenosa autorizzata nel Regno Unito e la dose di 1200 mg di ciprofloxacinina endovenosa proposta dal richiedente. Non sono stati inclusi né presi in esame studi clinici sul trattamento delle infezioni del tratto urinario complicate o pericolose per la vita con la dose massima proposta di 1200 mg [o di 1500 mg per os].

Tuttavia, i dati pubblicati presentati dimostrano la sicurezza e l'efficacia di ciprofloxacinina a dosi elevate (dose giornaliera di 1200 mg endovenosa [o 1500 mg per os]) con o senza la possibilità di passare alla somministrazione orale in diversi casi di infezioni gravi e pericolose per la vita del paziente. Le condizioni studiate sono state polmonite grave, neutropenia, esacerbazioni batteriche acute di bronchite cronica, infezioni complicate di cute e tessuti molli contratte in comunità, infezioni in pazienti oncologici e batteriemia. Il trattamento è stato ben tollerato; gli effetti avversi osservati più di frequente sono stati i disturbi gastrointestinali. La frequenza degli effetti collaterali probabilmente e/o possibilmente dovuti al medicinale non si differenziava in maniera significativa tra i pazienti trattati con ciprofloxacinina e i gruppi di controllo.

Queste raccomandazioni rispecchiano inoltre le attuali linee guida terapeutiche, la pratica clinica nella maggior parte dei paesi europei e le raccomandazioni del prodotto originale o dei prodotti generici con ciprofloxacinina autorizzati in precedenza in Europa. La dose giornaliera di 1200 mg non deve però essere superata.

Bibliografia (non è elencata tutta la bibliografia presentata)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract InfectionsJ Urol 1997; 158: 1494-1499.
2. Prat V, Horcickova M, Matousovic K, Hatala M. Comparison of three dosage regimens of ciprofloxacin in urinary tract infections. Int Urol Nephrol. 1990; 22(3):201-7.
3. Richard G.A., Mathew C. P., Kirstein J.M., Orchard D.M., Yang J.Y. Single-Dose Fluoroquinolone Therapy of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Results from a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Single-Dose to 3-Day Fluoroquinolone Regimens Urology 2002; 59: 334-339
4. Scheld WM. Maintaining fluoroquinolone class efficacy: review of influencing factors. Emerg Infect Dis. 2003 Jan;9(1):1-9.
5. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.

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

Considerato che

- il corpus della letteratura e dei dati sulla resistenza presentati fornisce una giustificazione adeguata, in termini sia di efficacia che di sicurezza, per la posologia di 200-400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno nel trattamento delle infezioni complicate del tratto urinario;
- in base ai dati pubblicati, che dimostrano per la dose massima proposta di 400 mg endovenosa 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;
- il richiedente ha inoltre presentato, oltre al riassunto delle caratteristiche del prodotto, una proposta di etichettatura e di foglietto illustrativo armonizzati,

il CHMP ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione (o delle autorizzazioni) all'immissione in commercio, con riassunto delle caratteristiche del prodotto, etichettatura e foglietto illustrativo riportati nell'allegato III, per Ciprofloxacina Kabi e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ANNEX III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, ETICHETTATURA E
FOGLIO ILLUSTRATIVO**

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml, soluzione per infusione
Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml, soluzione per infusione
Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml, soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione per infusione contiene

Ciprofloxacina idrogeno solfato equivalente a 2mg di ciprofloxacina.

Ogni sacca con 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacina.

Ogni sacca con 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

Ogni sacca con 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina.

Per una lista completa degli eccipienti, vedi sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione chiara ed incolore.

pH della soluzione: 4,0-4,9

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ciprofloxacina Kabi è indicata per il trattamento di infezioni gravi e/o che mettono in pericolo la vita causate da patogeni sensibili alla ciprofloxacina. Le seguenti indicazioni possono essere considerate per il trattamento con Ciprofloxacina Kabi quando la terapia orale non è possibile o sicura:

- infezioni complicate del tratto urinario
- infezioni del basso tratto respiratorio inclusa la polmonite causata da batteri gram-negativi aerobi ; in caso di infezioni polmonari da Streptococchi la ciprofloxacina non è il farmaco da considerare di prima scelta.
- Infezioni complicate della pelle e dei tessuti molli
- osteomieliti

Ciprofloxacina Kabi può essere somministrata anche per il trattamento di infezioni acute del basso tratto respiratorio causate da Pseudomonas aeruginosa in bambini con fibrosi cistica di età compresa fra i 5 ed i 17 anni.

In caso di infezioni miste con anaerobi, ciprofloxacina deve essere associata con altri antibiotici in grado di combattere gli anaerobi.

Considerazione dovrebbe essere data alla guida ufficiale riguardante il corretto uso degli agenti antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La soluzione per infusione deve essere somministrata in un periodo di infusione superiore ai 60 minuti.

A causa dell'aumentato rischio di reazioni locali, soprattutto per le dosi endovenose più elevate, la somministrazione deve avvenire tramite una grossa vena o una linea centrale.

Mescolare con altre soluzioni: vedere sezioni 6.2 e 6.6.

La durata del trattamento dipende dalla gravità dell'infezione, dalla risposta clinica e dai reperti batteriologici. Generalmente, le infezioni acute e croniche (e.g. osteomielite e prostatite, etc.), nelle quali l'organismo responsabile è noto essere sensibile alla ciprofloxacina, dovrebbero essere trattate per almeno tre giorni dopo la scomparsa di segnali e sintomi dell'infezione.

Adulti

Il dosaggio per gli adulti è di 200-400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno. In caso di infezioni molto gravi, che mettono in pericolo la vita o ricorrenti, il dosaggio può essere aumentato a 400 mg tre volte al giorno. La dose massima giornaliera è di 1200 mg.

Osteomieliti:

Devono essere condotti test di sensibilità batteriologica prima di iniziare la terapia. Come con tutti gli altri antibiotici, durante la terapia il paziente deve essere monitorato per lo sviluppo di ceppi resistenti dei batteri inizialmente sensibili, in particolar modo *P. aeruginosa* e *S. aureus* (vedi le dichiarazioni rilevanti nella sezione 5.1). La durata media del trattamento può essere di 4-6 settimane. Se è necessario un trattamento prolungato, una nuova valutazione del trattamento deve essere fatta al più tardi a 2 mesi.

Funzione renale scompensata:

In pazienti con una clearance della creatinina fra 31 - 60 ml/minuto/ $1,73\text{ m}^2$ oppure una concentrazione di creatinina sierica fra 124 - 174 $\mu\text{mol/l}$, la dose massima giornaliera per via endovenosa è di 800 mg.

Se la clearance della creatinina è $\leq 30 \text{ ml/minute}/1.73 \text{ m}^2$ o la concentrazione di creatinina sierica è $\geq 175 \mu\text{mol/l}$, la dose massima giornaliera per via endovenosa è di 400 mg.

Anche nei pazienti in emodialisi o CAPD (Dialisi Peritoneale Ambulatoriale Continua), la dose massima giornaliera per via endovenosa è di 400 mg. Nei giorni di dialisi, la dose viene somministrata dopo la sessione di emodialisi.

Funzioni epatiche scomplicate:

In caso di funzioni epatiche scomplicate non è necessario variare il dosaggio.

Funzioni renali ed epatiche scomplicate:

Il dosaggio deve essere regolato in accordo alla funzionalità renale. Il monitoraggio del livello del principio attivo nel sangue fornisce la base più attendibile per la variazione del dosaggio.

Anziani:

Per i livelli plasmatici elevati negli anziani, è consigliabile somministrare una dose in base alla clearance della creatinina e alla gravità della malattia.

Pazienti pediatrici

Infezioni acute del basso tratto respiratorio causate da *Pseudomonas aeruginosa* in bambini e adolescenti (5-17 anni) con fibrosi cistica: somministrazione endovenosa di 15 mg/kg due volte al giorno, o 10 mg/Kg tre volte al giorno (massimo 1200 mg/die).

Può essere usata anche una terapia sequenziale. Seguono i dosaggi:

sommministrazione endovenosa di 15 mg/kg due volte al giorno, o 10 mg/Kg tre volte al giorno (massimo 1200 mg/die), poi una somministrazione orale due volte al giorno.

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

Non è stato studiato il dosaggio in bambini con funzioni renali e/o epatiche scomplicate.

4.3 Controindicazioni

Ciprofloxacin Kabi è controindicata nei:

- Pazienti con ipersensibilità alla ciprofloxacina, ai derivati dell'acido carbossil chinolinico o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
- Bambini con meno di 5 anni. Per quanto riguarda la sicurezza e l'uso di ciprofloxacina nei bambini, vedere anche la sezione 4.4.

- Bambini ed adolescenti in crescita ad eccezione del trattamento delle esacerbazioni polmonari acute della fibrosi cistica nei bambini di età dai 5 ai 17 anni.
- In gravidanza e allattamento.
- Pazienti con una anamnesi di disturbi ai tendini correlati alla somministrazione di fluorochinoloni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sistema renale ed urinario:

E' stata riportata la cristalluria correlata all'uso di ciprofloxacin. I pazienti che ricevono la ciprofloxacin devono essere ben idratati e deve essere evitata un'eccessiva alcalinità dell'urina.

Sangue e sistema linfatico:

I pazienti con una storia familiare o effettivi difetti nell'attività della glucosio-6-fosfato deidrogenasi sono inclini a reazioni emolitiche con i chinoloni e quindi in questi pazienti la ciprofloxacin deve essere utilizzata con cautela.

Sistema nervoso centrale

Come con altri fluorochinoloni, quando viene usata Ciprofloxacin Kabi bisogna considerare specifici effetti collaterali riguardanti il sistema nervoso centrale.

In pazienti epilettici o con altre lesioni del sistema nervoso centrale (ad esempio soglia ridotta della convulsione, casi precedenti di attacchi epilettici, flusso sanguigno cerebrale diminuito, modifiche nella struttura cerebrale o infarto), ciprofloxacin deve essere usata solo dopo aver attentamente considerato il rapporto rischio/beneficio, in quanto la possibilità di effetti collaterali sul sistema nervoso centrale sottopone questi pazienti ad un rischio aumentato.

Talvolta gli effetti collaterali si manifestano già dopo la prima somministrazione di ciprofloxacin. Depressione o psicosi portano in alcuni casi a comportamenti rischiosi per la vita. Se compaiono tali reazioni, il trattamento con ciprofloxacin deve essere interrotto immediatamente e ne deve essere informato il medico curante.

Disturbi cardiaci:

Poiché la ciprofloxacin è associata a casi molto rari di prolungamento del QT (vedi sezione 4.8) cautela deve essere prestata quando vengono trattati pazienti a rischio di aritmie torsade de pointes.

Bambini ed adolescenti

Come per altri medicinali appartenenti a questo gruppo, è stato riportato che ciprofloxacin causa disturbi associati nelle articolazioni che male sopportano il peso in animali immaturi. Sono disponibili dati insufficienti che riguardano l'uso di ciprofloxacin in bambini e adolescenti. Pertanto, l'uso di ciprofloxacin nei bambini non è generalmente raccomandato, ad eccezione dei casi di pazienti con fibrosi cistica (vedi sezione 4.1).

Tratto gastrointestinale

Se si manifesta diarrea grave e persistente durante o dopo il trattamento con ciprofloxacin o con un altro fluorochinolone, devono essere prese in considerazione coliti pseudomembranose (che mettono in pericolo la vita con possibile esito fatale). In questo caso la terapia con ciprofloxacin deve essere immediatamente interrotta e deve iniziare un appropriato trattamento. Antiperistaltici sono controindicati. Le concentrazioni di transaminasi o alcalino fosfatasi possono temporaneamente aumentare oppure potrebbe comparire ittero colestatico, specialmente in pazienti con precedenti disturbi epatici.

Sistema muscoloscheletrico

Se è presente una qualsiasi indicazione di tendiniti (ad esempio gonfiore dolorante) la somministrazione di ciprofloxacin o di altri fluorochinoloni deve essere interrotta immediatamente, l'estremità affetta non deve essere sforzata e deve essere consultato un medico. Molto raramente è stata riportata una rottura parziale o totale (in particolare del tendine di Achille), specialmente in pazienti anziani che sono stati precedentemente trattati sistematicamente con glucocorticoidi.

Ciprofloxacina in alcuni casi potrebbe causare un esacerbazione dei sintomi di Miastenia gravis. Pertanto, in caso di qualsiasi sintomo che indichi un esacerbazione dei sintomi di Miastenia gravis deve essere consultato un medico.

Fotosensibilità

Ciprofloxacina e altri fluorochinoloni possono causare fotosensibilità. Pertanto, durante il trattamento con ciprofloxacina è raccomandato evitare esposizioni prolungate ai raggi solari o alla luce UV. Comunque, se questo non fosse possibile si raccomanda al paziente di utilizzare una crema protettiva solare. Quando si manifesta fotosensibilità il trattamento deve essere interrotto.

Ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità e reazioni allergiche si manifestano, in alcuni casi, dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina. Se si manifestano questi tipi di reazioni, deve essere immediatamente consultato un medico.

Talvolta, in casi molto rari, anche dopo la prima somministrazione di ciprofloxacina, reazioni anafilattiche/anafilattoidi possono evolvere in shock che mette in pericolo la vita. In questo caso il trattamento con ciprofloxacina deve essere interrotto e deve essere eseguito un trattamento medico per lo shock.

Reazioni locali

Sono state riportate reazioni locali dopo la somministrazione endovenosa di ciprofloxacina. Queste reazioni avvengono più frequentemente quando il tempo di infusione è di 30 minuti o più breve. Queste possono manifestarsi come reazioni cutanee locali, che scompaiono rapidamente dopo che l'infusione è stata completata. Ulteriori somministrazioni endovenose non sono controindicate a meno che le reazioni ricompaiano o peggiorino.

Poiché la ciprofloxacina ha una certa attività contro il *Mycobacterium tuberculosis*, quando i campioni sono ottenuti durante il trattamento con ciprofloxacina ci possono essere colture false-negative.

Ciprofloxacina Kabi contiene 15,1 mmol (347 mg) di sodio per 100 ml di soluzione per infusione. Questo deve essere preso in considerazione nei pazienti in dieta controllata di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Probenecid

Il probenecid inibisce l'escrezione renale di ciprofloxacina che porta ad un aumento della concentrazione di ciprofloxacina nel plasma.

CYP 1A2

Ciprofloxacina inibisce CYP1A2, in questo modo può causare un aumento della concentrazione sierica delle sostanze somministrate in concomitanza e metabolizzate da questi enzimi (ad esempio teofillina, clozapina, tacrina, ropinirolo, tizanidina). I pazienti che assumono queste sostanze in concomitanza con ciprofloxacina devono essere attentamente monitorati per segnali clinici da overdose. Possono essere necessarie la determinazione delle concentrazioni sieriche, specialmente di teofillina e la regolazione del dosaggio. L'interazione tra la teofillina e la ciprofloxacina è potenzialmente rischiosa per la vita.

Altri derivati delle xantine

In caso di somministrazione contemporanea di ciprofloxacina e caffea o fentoxifillina (oxpentifillina), sono state riportate concentrazioni sieriche aumentate di questi derivati delle xantine aumentate.

Fenitoina

Una somministrazione simultanea di ciprofloxacina e fenitoina può portare a livelli di fenitoina aumentati o ridotti e quindi è raccomandato il monitoraggio dei livelli del farmaco.

Metotressato

Il trasporto tubolare renale del metotressato può essere inibito dalla somministrazione concomitante di ciprofloxacina che conduce potenzialmente a livelli aumentati di metotressato nel plasma. Questo può aumentare il rischio di reazioni tossiche associate del metotressato. Quindi i pazienti che ricevono una terapia con metotressato devono essere monitorati attentamente quando è indicata una terapia concomitante con ciprofloxacina.

Ciclosporina

A seguito di una somministrazione concomitante di ciprofloxacina e ciclosporina un aumento transitorio della concentrazione di creatinina sierica è stato osservato in casi distinti. In questi pazienti la concentrazione di creatinina sierica deve essere controllata regolarmente (due volte la settimana).

Anticoagulanti orali (e.g. warfarina)

La ciprofloxacina, come altri chinoloni, può aumentare l'effetto dei derivati della cumarina inclusa la warfarina. In caso di somministrazione concomitante di questi prodotti devono essere monitorati il tempo di protrombina (PT) o altri test adeguati sulla coagulazione del sangue. Se necessario la dose orale di anticoagulante deve essere regolata come appropriato.

Glibenclamide

Quando utilizzata contemporaneamente, la ciprofloxacina in alcuni casi può aumentare l'effetto della glibenclamide (ipoglicemia).

NSAIDs

Studi condotti su animali hanno mostrato che la somministrazione concomitante di dosi molto elevate di fluorochinoloni e alcuni NSAIDs (ma non acido acetilsalicilico) può provocare convulsioni.

Mexiletina

Una somministrazione simultanea di ciprofloxacina e mexiletina può portare a concentrazioni plasmatiche aumentate di mexiletina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

L'uso durante la gravidanza è controindicato. Ci sono dati limitati riguardanti l'uso di ciprofloxacina durante la gravidanza. Fino ad ora non sono state trovate evidenze di un aumentato rischio di anomalie congenite o di altri effetti indesiderati a seguito dell'utilizzo di ciprofloxacina o di altri chinoloni durante il primo trimestre. Effetti teratogeni non sono stati osservati con studi sperimentali su animali. In animali giovani e prenatali esposti a chinoloni, sono stati osservati effetti sulle cartilagini immature. Poiché i rischi per l'uomo non sono noti, Ciprofloxacina Kabi non deve essere somministrata durante la gravidanza (vedi sezione 4.3).

Allattamento:

Ciprofloxacina è escreta nel latte materno. A causa del rischio di artropatie e di altre tossicità potenzialmente gravi nei neonati, ciprofloxacina è controindicata durante l'allattamento (vedi sezione 4.3).

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

Ciprofloxacina Kabi ha un'influenza minore o moderata sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Quando si manifestano effetti indesiderati sul sistema nervoso centrale, come vertigini, è proibito guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Effetti indesiderati sono stati osservati nel 5-14% di pazienti che ricevono ciprofloxacina. La maggior parte degli effetti avversi coinvolge il tratto gastro-intestinale ed il sistema nervoso centrale.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati:

molto comuni	(>1/10)
comuni	(>1/100,<1/10)
non comuni	(>1/1000,<1/100)
rari	(>1/10 000,<1/1000)
molto rari, inclusi eventi isolati	(<1/10 000)

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infazioni ed infestazioni

Non comuni : candidosi

Disturbi del sistema ematico e linfatico

Non comuni : eosinofilia, leucopenia.

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

Molto rari: anemia emolitica, pancitopenia, agranulocitosi.

Disturbi del sistema immunitario

Rari : edema (periferica, angio, facciale), reazioni allergiche, febbre da medicinale, reazioni anafilattoidi (anafilattiche).

Molto rari: edema polmonare in caso di shock (anafilattico; con rischio della vita), eruzione cutanea pruriginosa, sintomi tipo malattia del siero.

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Rari : iperglicemia.

Disturbi psichiatrici

Rari : ansia, incubi, depressione, allucinazioni.

Molto rari: reazioni psicotiche.

Disturbi del sistema nervoso

Comuni : alterata sensazione del gusto, vertigini,cefalea, insonnia, agitazione, confusione.

Rari: perdita del gusto (gusto ridotto), parestesia (paralgesia periferica), tremore (tremito), convulsioni, emicrania.

Molto rari : parosmia (olfatto alterato), anosmia (solitamente reversibile dopo interruzione), convulsioni da grande male, andatura anormale (instabile), ipertensione intracranica.

Disturbi della vista

Rari : visione disturbata, diplopia, cromatopsia.

Disturbi dell'udito e del labirinto

Rari : tinnito, perdita transitoria dell'udito (soprattutto per le alte frequenze).

Disturbi cardiaci

Rari : tachicardia.

In casi molto rari aritmie ventricolari, prolungamento dell'intervallo QT e torsades de pointes sono stati riportati. Questi eventi sono stati osservati in prevalenza tra i pazienti con ulteriori fattori di rischio per il prolungamento dell'intervallo QTc.

Disturbi vascolari

Non comuni : (trombo)flebiti.

Rari: sincope (svenimento), vasodilatazione (stress da calore).

Molto rari: vasculiti (petecchie, bolle emorragiche, papule, formazione di croste).

Disturbi respiratori, toracici e mediastinali

Rari: dispnea, edema laringeo.

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea.

Non comuni: vomito, dispepsia, flatulenza, anoressia, dolore all'addome

Rari: colite pseudomembranosa, candidosi (orale).

Molto rari: candidosi (gastro-intestinale), pancreatite.

Disturbi epato-biliari

Rari: ittero, ittero colestatico.

Molto rari: epatiti, necrosi delle cellule epatiche (molto raramente portano a disturbi della funzione epatica con rischio per la vita).

Disturbi della pelle e dei tessuti subcutanei

Comuni: eruzioni.

Non comuni : prurito, eruzione maculo-papulare, orticaria.

Rari : fotosensibilità.

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

Disturbi muscolo-scheletrici, dei tessuti connettivi e delle ossa

Non comuni: artralgia (dolore articolare).

Rari: mialgia (dolore muscolare), disturbo articolare (tumefazione articolare).

Molto rari: tendiniti (in particolare del tendine di Achille), rotture parziali o totali dei tendini (in particolare del tendine di Achille), aggravamento dei sintomi da miastenia.

Disturbi renali e urinari

Rari: insufficienza renale acuta, alterazione della funzione renale, candidosi vaginali, ematuria, cristalluria, nefriti interstiziali.

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Non comuni: astenia (sensazione generale di debolezza, affaticamento), reazioni al sito di iniezione.

Rari: traspirazione.

Accertamenti:

Non comuni: aumento dei livelli di creatinina nel sangue, urea nel sangue aumentata; risultati del test di funzionalità epatica anormali (SGOT e SGPT aumentate), bilirubinemia e fosfatasi alcalina aumentata.

Molto rari: aumento dei livelli di amilasi/lipasi.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto e estremo, si è visto un danno ai reni reversibile. E' stato riportato che un sovradosaggio di 12 g porta a sintomi lievi di tossicità. Sintomi di sovradosaggio possono includere vertigini, tremore, mal di testa, stanchezza, accessi epilettici, allucinazioni, confusione, upset gastrointestinale, alterazioni epatiche e renali, cristalluria, ematuria.

Il paziente deve essere strettamente monitorato e trattato in modo sintomatico con misure di supporto. Deve essere assicurata un'adeguata idratazione. Solo una modesta quantità di ciprofloxacin (meno del 10%) viene eliminata con emodialisi o dialisi peritoneale.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antibatterico fluorochinolonico. (codice ATC: J01MA02)

Meccanismo d'azione:

Ciprofloxacina è efficace in vitro contro un gran numero di batteri aerobi Gram-negativi compresa la P. aeruginosa. E' anche efficace contro organismi Gram-positivi, come stafilococchi e streptococchi. Gli anaerobi sono generalmente meno sensibili. Ciprofloxacina ha una rapida azione battericida, sia nella fase proliferativa che nella fase di quiescenza. Durante la fase proliferativa di un batterio ha luogo un avvolgimento e uno svolgimento dei cromosomi. L'enzima DNA-girasi ha un ruolo decisivo in questo processo. Ciprofloxacina inibisce la DNA-girasi, determinando l'inibizione della sintesi del DNA.

Meccanismo di resistenza

La resistenza alla ciprofloxacina si sviluppa in fasi attraverso le mutazioni geniche (tipo multi step). La resistenza ai chinoloni trasferibile via plasmide, associata alla resistenza al chinolone, è stata rilevata nei ceppi clinici resistenti ai chinoloni di E.Coli e Klebsiella spp.

Come risultato del suo meccanismo d'azione, la ciprofloxacina non mostra resistenza incrociata con altri importanti e chimicamente diversi gruppi di sostanze come gli antibiotici beta- lattamici , gli aminoglicosidi, le tetracicline, i macrolidi ed i polipeptidi, sulfonammidi, trimetoprima, e nitrofurantoina.

All'interno della classe dei chinoloni è stata osservata una resistenza incrociata. Lo sviluppo della resistenza alla ciprofloxacina e ad altri fluorochinoloni è stata osservata negli stafilococchi, specie nei S.aureus, P. aeruginosa, E. coli, e E.faecalis resistenti alla meticillina (vedi la tabella della sensibilità).

Specie i pazienti che intraprendono un trattamento a lungo termine, (e.g. fibrosi cistica, osteomielite), od i pazienti che sono estremamente sensibili alle infezioni (e.g. nella profilassi selettiva in alcuni gruppi di pazienti neutropenici, ventilazione artificiale) mostrano il rischio più elevato. La percentuale di ceppi resistenti può essere oggetto di una grande variazione locale. La determinazione regolare della resistenza è perciò raccomandata.

Valori soglia:

In accordo all'EUCAST i seguenti valori soglia per i batteri anaerobi sono stati definiti per la ciprofloxacina:

- Enterobacteriaceae: $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili , $>1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- Pseudomonas spp. $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- Acinetobacter spp. $\leq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- S. pneumonia $\leq 0.125 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>2 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- Staphylococcus spp. $\leq 1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- H. influenza e M. catarrhalis $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- Neisseria gonorrhoeae: $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;
- N. meningitidis: $\leq 0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, $>0.06 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i resistenti;

I valori soglia non correlati alle specie sono $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{ml}$ per i sensibili, e $>1 \mu\text{g}/\text{ml}$ per gli organismi resistenti.

La prevalenza di resistenza acquisita può variare geograficamente e con il tempo per le specie selezionate e l'informazione locale sulla resistenza è desiderabile, in modo particolare quando si trattano infezioni gravi. In base alle necessità, dovrebbe essere consultato il parere di un esperto quando c'è una prevalenza locale della resistenza tale che l'utilità dell'agente in almeno alcuni tipi di infezioni è discutibile.

<i>Specie comunemente sensibili</i>
Speci Gram -positive
Bacillus anthracis
Speci aerobiche Gram -positive
Citrobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Moraxella spp.
Moraxella catarrhalis
Morganella spp.
Morganella morganii
Proteus spp.
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Salmonella spp.
Serratia liquefaciens
Serratia marcescens
Shigella spp.
Shigella flexneri
Shigella sonnei
<i>Speci per le quali la resistenza acquisita può essere un problema</i>
Aerobi gram.positivi
Coagulase-negative Staphylococcus
Enterococcus faecalis
MRSA*
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (sensibile alla meticillina)
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
S. pneumoniae PEN-R
Streptococcus pyogenes
Aerobi gram-negativi
Acinetobacter spp.
Acinetobacter baumannii
Campylobacter spp.
Campylobacter jejuni
Enterobacter spp.
Enterobacter aerogenes
Enterobacter spp. Che produce Amp-C
Escherichia coli
E. coli che producono ESBL
Klebsiella pneumoniae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae che produce ESBL
Neisseria gonorrhoeae
Pseudomonas aeruginosa
<i>Organismi intrinsecamente resistenti</i>
Aerobi Gram-positivi
Enterococcus spp.
Enterococcus faecium

Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Aerobi Gram-negativi
E. coli multi resistente
Providencia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Altri patogeni
Ureaplasma urealyticum
Anaerobi
Bacteroides fragilis

* E' molto probabile che MRSA siano resistenti alla ciprofloxacina e la ciprofloxacina non dovrebbe essere utilizzata per trattare infezioni presunte o note da MRSA a meno che non sia noto che l'organismo è sensibile.

Abbreviazioni:

ESBL: Beta lattamasi ad ampio spettro

MRSA: Staphylococcus aureus meticillina resistente

Altre informazioni:

Uno studio condotto su scimmie Rhesus che sono state esposte ad antrace per via inalatoria ha rivelato che 8/9 animali sono sopravvissuti all'esperimento quando trattati, dopo un giorno dall'esposizione ad antrace, con ciprofloxacina due volte al giorno per un periodo di 30 giorni. La concentrazione minima inibente (MIC) della varietà di Bacillo antrace utilizzato per questo studio era 0.08 µg/ml. A causa del MIC₉₀ per ciprofloxacina su altre 70 varietà di Bacilli antrace che varia tra 0.03-0.06 µg/ml, sembra che ciprofloxacina sia efficace anche su altre varietà oltre a quella utilizzata in questo studio. Comunque, non ci sono sufficienti dati clinici disponibili per giungere alla conclusione circa l'efficacia di ciprofloxacina nel trattamento dell'antrace nell'uomo. Riguardo il trattamento dell'antrace si raccomandano i medici di seguire gli attuali documenti di consenso nazionale e/o internazionale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Ciprofloxacina è assorbita rapidamente ed in modo efficace dopo somministrazione orale. Il picco di concentrazione plasmatica è raggiunto 0.5 - 2 ore dopo l'assunzione di 50 - 1000 mg p.o. e varia fra 0.3 - 5.9 mg/l. Esiste una relazione lineare tra la dose, da una parte e la concentrazione plasmatica e AUC dall'altra. La biodisponibilità di ciprofloxacina dopo somministrazione orale è compresa fra 70 % e 85 %.

La biodisponibilità è minore se vengono usati in concomitanza antiacidi contenenti alluminio e/o magnesio idrossido e sali di calcio e ferro. Non si verifica accumulo in caso di somministrazioni ripetute (due al giorno).

Dodici ore dopo la somministrazione endovenosa di 200 mg la concentrazione plasmatica è ancora più elevata dei valori MIC della maggioranza dei patogeni clinicamente rilevanti (approssimativamente 0.1 µg/ml).

Distribuzione:

In condizioni di stato stazionario il volume di distribuzione apparente di ciprofloxacina è posizionato tra 1,7 e 2,7 l/kg. Questo volume di distribuzione relativamente alto indica un effettivo passaggio nei tessuti e nei fluidi. Questo si applica a bile, reni, cistifellea e tessuti epatici.

Anche le concentrazioni nei tessuti polmonari, nei tessuti ginecologici e nei tessuti e fluidi della prostata risultano significativamente maggiori della concentrazione sierica.

La concentrazione di ciprofloxacina nei fluidi vescicali, linfa, secrezioni nasali, fluidi peritoneali, saliva e tessuti grassi è approssimativamente la metà della concentrazione sierica. La concentrazione di ciprofloxacina nell'espettorato consiste nel 50-70% della concentrazione sierica.

Esperimenti sugli animali hanno mostrato che ciprofloxacinina attraversa la placenta e viene escreta nel latte materno.

La proteina plasmatica che lega ciprofloxacinina è posta tra il 16% e il 28% e non dipende dalla concentrazione e dal pH (determinata dalla media dell'ultrafiltrazione).

Biotrasformazione:

Ciprofloxacinina è escreta principalmente invariata. Una parte è convertita in desetilen-, sulfo-, oxo- e formilciprofloxacinina. Tutti i metaboliti sono attivi, ma in grado minore rispetto a ciprofloxacinina.

Eliminazione:

Dopo somministrazione orale ciprofloxacinina è escreta immodificata per circa il 70% e dopo somministrazione endovenosa per circa il 77%. Dopo somministrazione orale il 45% è escreto immodificato nelle urine e il 25% nelle feci. Dopo somministrazione endovenosa il 62% è escreto immodificato nelle urine e il 15% nelle feci. Il 19% di ciprofloxacinina dopo somministrazione orale e il 12% dopo somministrazione endovenosa è escreto nelle urine e nelle feci sottoforma di metabolita. Un largo numero di metaboliti dopo somministrazione per via orale indica alcuni gradi di metabolismo di primo passaggio, formando principalmente sulfociprofloxacinina.

La clearance totale nel corpo di ciprofloxacinina è indipendente dalla dose e rimane immodificata in caso di somministrazione multipla. La clearance renale costituisce il 60%-70% della clearance totale nel corpo ed è approssimativamente 3 volte maggiore della clearance della creatinina. La clearance renale avviene tramite filtrazione glomerulare e secrezione tabulare attiva. L'emivita di eliminazione di ciprofloxacinina dopo una dose orale singola o multipla è compresa fra 3,4 e 6,9 ore. Dopo una dose endovenosa singola o multipla l'emivita di eliminazione è compresa fra 3 e 4,6 ore.

Caratteristiche nei pazienti:

In pazienti con grave funzione renale scompensata (clearance della creatinina <30 ml/min) l'emivita di eliminazione può essere prolungata di un fattore di 2.

L'emivita di eliminazione di ciprofloxacinina non cambia con l'età.

La farmacocinetica della ciprofloxacinina nei bambini con fibrosi cistica differisce da quella nei bambini senza fibrosi cistica, e le raccomandazioni sul dosaggio sono applicabili solo ai bambini con fibrosi cistica. La somministrazione orale di 20mg/Kg due volte al giorno ai bambini con fibrosi cistica porta ad una esposizione comparabile a quella negli adulti in seguito ad una dose orale di 750 mg due volte al giorno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Come con altri inibitori della girasi, la ciprofloxacinina può indurre danno comune durante la fase di crescita degli animali giovani.

In caso di dosaggi elevati, Ciprofloxacinina è potenzialmente neurotossica e causa difetti reversibili negli elementi testati. La mutagenicità di ciprofloxacinina non è stata indicata negli studi di mutagenicità. Comunque, come numerosi altri chinoloni, ciprofloxacinina è fototossica in animali con valori di esposizione rilevanti per gli umani. La fototossicità, la fotomutagenicità e il potenziale fotomutagenico di ciprofloxacinina è comparabile a quello di altri inibitori della girasi. Altri effetti preclinici sono stati osservati soltanto con un'esposizione sufficientemente superiore rispetto la massima esposizione nell'uomo, così che l'attinenza con la sicurezza nell'uomo è trascurabile.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acido solforico

Sodio idrossido come regolatore del pH

Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Ciprofloxacin Kabi non può essere miscelata con soluzioni che non sono stabili a pH circa 4. Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione di quelli menzionati nella sezione 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto dovrebbe essere utilizzato subito. Se non viene utilizzato subito, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'utilizzo sono responsabilità di chi usa il prodotto.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare in frigorifero o congelare.

Mantenere la sacca per infusione nella sovrasacca fino a quando non si è pronti per l'uso al fine di proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Sacca poliolefinica chiara e flessibile con sovrasacca in alluminio.

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione:
confezioni: 1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche.

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione:
confezioni: 1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche.

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione:
confezioni: 1, 5, 10, 20, 30 o 40 sacche.

Non tutte le confezioni possono essere commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

Usare solo soluzioni limpide e contenitori intatti.

Per un solo utilizzo. La soluzione non utilizzata e la sacca devono essere smaltite in conformità ai requisiti di legge locali.

Una volta aperta la sacca deve essere utilizzata immediatamente.

Non preparare miscele in flaconi di vetro.

Ciprofloxacin Kabi è compatibile con soluzioni isotoniche di cloruro di sodio, soluzioni di Ringer, soluzioni di Ringer lattato, soluzioni di 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%) di glucosio e soluzioni di 50 mg/ml (5%) di glucosio con 2,25 mg/ml (0,225%) o 4,5 mg/ml (0,45%) di soluzioni di sodio cloruro. La compatibilità con queste soluzioni è stata provata nell'intervallo di diluizione di 1+1 e 1+4, corrispondenti a concentrazioni di ciprofloxacin da 0,4 a 1 mg/ml. A meno che la compatibilità non sia provata, la soluzione per infusione deve essere sempre somministrata separatamente (vedi anche la sezione 6.2).

La soluzione ricostituita dovrebbe essere controllata visivamente prima dell'utilizzo per le particelle e la mancanza di colore. La soluzione ricostituita è chiara e incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[See Annex I – To be completed nationally]

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[To be completed nationally]

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

[To be completed nationally]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[To be completed nationally]

ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacina (come ciprofloxacina idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina (come idrogeno fosfato).

Ogni sacca da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 50 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.
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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacina (come ciprofloxacina idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina (come idrogeno fosfato).
Ogni sacca da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.
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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

Scatola

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacina Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacina (come ciprofloxacina idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacina (come idrogeno fosfato).
Ogni sacca da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 200 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.
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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Sacca

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin (come ciprofloxacin idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacin (come idrogeno sulfato).

Ogni sacca da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.
50ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.
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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Sacca

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin (come ciprofloxacin idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacin (come idrogeno sulfato).

Ogni sacca da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

100 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.

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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

Sacca

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin (come ciprofloxacin idrogeno fosfato)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione per infusione contiene 2 mg di ciprofloxacin (come idrogeno sulfato).

Ogni sacca da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacin.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

Contiene composti del sodio. Vedere foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione.

200 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per infusione endovenosa.

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**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.(MM/AAAA)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare in frigorifero o congelare.

Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso per proteggerla dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Fresenius Kabi Italia S.p.A.

Via Camagre 41 – 37063 Isola della Scala (Vr)

[Vedere Allegato I – Completare con i dati nazionali]

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

A.I.C. n.:

<[Completare con i dati nazionali]>

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto n.:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

[Completare con i dati nazionali]

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[Completare con i dati nazionali]

FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

**Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml soluzione per infusione
Ciprofloxacin (come ciprofloxacin idrogeno solfato)**

[See Annex I – To be completed nationally]

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. 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 Kabi e a cosa serve
2. Prima di usare Ciprofloxacin Kabi
3. Come usare Ciprofloxacin Kabi
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ciprofloxacin Kabi
6. Altre informazioni

1. CHE COS'E' CIPROFLOXACINA KABI E A COSA SERVE

Ciprofloxacin Kabi è un antibiotico ed è indicato per il trattamento di infezioni gravi e/o che mettono in pericolo la vita causate da microorganismi sensibili a ciprofloxacin.

Le seguenti indicazioni possono essere trattate con ciprofloxacin Kabi per via endovenosa (tramite sangue) :

- infezioni complicate del tratto urinario
- alcune infezioni delle basse vie respiratorie inclusa la polmonite
- infezioni difficili della pelle e dei tessuti molli
- infezioni delle ossa.

Bambini e Adolescenti

Ciprofloxacin Kabi può essere usata anche per il trattamento di infezioni acute del tratto respiratorio inferiore causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa*, in bambini e adolescenti di età compresa fra 5 e 17 anni con fibrosi cistica (chiamata anche mucoviscidosi), una malattia ereditaria delle ghiandole specifiche. Essa colpisce i polmoni, le ghiandole sudoripare, ed il sistema digestivo causando problemi respiratori cronici e digestivi.

2. PRIMA DI USARE CIPROFLOXACINA KABI

Non usi Ciprofloxacin Kabi nei seguenti casi:

- Reazione allergica nota a ciprofloxacin o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Ciprofloxacin Kabi o ad altri medicinali di tipo chinolonico.
- Bambini di età inferiore ai 5 anni

- Bambini ed adolescenti in crescita eccetto che per il trattamento di infezioni del tratto respiratorio inferiore causato dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* in bambini e adolescenti di età compresa fra 5 e 17 anni con fibrosi cistica.
- Pazienti con una storia di disturbi ai tendini correlati alla somministrazione di fluorochinoloni.
- In gravidanza o se sta programmando una gravidanza.
- Allattamento

Faccia particolare attenzione con Ciprofloxacina Kabi

Deve consultare il medico se una delle precauzioni o avvertenze menzionate sotto si sono potute applicare a lei in passato.

Prima di iniziare il trattamento -se soffre o ha sofferto di uno dei seguenti disturbi:

- Convulsioni (accessi epilettici), epilessia o altri disturbi cerebrali, per esempio diminuita circolazione sanguigna cerebrale, infarto o sensibilità aumentata alle convulsioni, in quanto possibili effetti indesiderati di ciprofloxacina possono causare danni cerebrali.
- Aumento della velocità del battito cardiaco che mette in pericolo la vita (*torsade de pointes*). Se soffre di questo disturbo deve consultare il medico.
- Miastenia grave (un particolare tipo di debolezza muscolare). Ciprofloxacina può esacerbare i sintomi di questa malattia. In caso di qualsiasi sintomo che indica un esacerbamento della miastenia grave, deve consultare il medico.
- Insufficienza epatica nel passato. Quando si manifestano i sintomi, come ingiallimento della pelle o occhi bianchi, deve consultare il medico.
- Difetto in glucosio-6-fosfato deidrogenasi (malattia ereditaria dei globuli rossi dovuta al difetto di un enzima). Se lei o qualcuno nella sua famiglia soffre di questo disturbo, deve consultare il medico. Una distruzione estesa dei globuli rossi (reazioni emolitiche) può manifestarsi causando anemia. Segnali dell'anemia sono una sensazione di stanchezza e nei casi più gravi mancanza del respiro e pallore.

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

- Si sente depresso o confuso dopo somministrazione di Ciprofloxacina Kabi. In questo caso deve immediatamente consultare il medico.
- Dolore temporaneo e infiammazione ai tendini, in particolare al tendine di Achille. Se è anziano o assume medicinali appartenenti alla categoria degli steroidi, come l'idrocortisone, questo farmaco può causare questi effetti indesiderati. Se si manifestano questi sintomi deve immediatamente consultare il medico e immobilizzare l'arto colpito.
- Diarrea grave e continua durante il trattamento possibilmente con sangue e muco. In questo caso deve consultare il medico immediatamente, in quanto potrebbe avere una grave infezione intestinale (coliti pseudo membranose). Questa condizione mette in pericolo la vita e può avere conseguenze fatali.
- Pelle maggiormente sensibile alla luce solare o ai raggi UV. Deve evitare l'esposizione prolungata alla luce solare forte, alle lampade solari o ad altre sorgenti di radiazioni UV. Se l'esposizione alla luce solare o ai raggi UV fosse inevitabile deve usare creme solari per proteggersi dal sole. Se ciononostante si presentano disturbi come febbre, eruzioni, prurito, piccole macchie rosse sulla pelle, deve consultare il medico in quanto potrebbe essere necessario interrompere il trattamento.
- Reazioni allergiche dopo la prima somministrazione di questo farmaco. In questo caso deve immediatamente consultare il medico. Segnali per questo tipo di reazioni sono: una eccessiva diminuzione della pressione sanguigna, pallore, debolezza, pulsazioni deboli/rapide, pelle umida, vertigini. In casi molto rari queste reazioni di ipersensibilità potrebbero portare ad uno shock tale da mettere in pericolo la vita.
- Reazioni locali dopo la somministrazione di questo farmaco. Questa reazione può manifestarsi particolarmente quando il tempo di infusione è 30 minuti o più breve. Queste reazioni possono

comparire come reazioni cutanee locali, arrossamento della pelle, irritazione o dolore, che generalmente scompaiono velocemente dopo il termine dell'infusione. Se queste reazioni si ripresentano o si aggravano durante un'infusione successiva non devono essere somministrate ulteriori infusioni.

- Cristalluria (presenza di cristalli nelle urine con fastidio al passaggio delle urine). In questo caso consulta il medico poiché le sue urine devono essere esaminate. In più, deve bere una quantità sufficiente di liquidi (circa 1,5-2 litri al giorno).
- Test del *Mycobacterium tuberculosis*. Informi il medico quando è in trattamento con Ciprofloxacina Kabi poiché il risultato del test può essere falso.

Assunzione con altri medicinali

Se Ciprofloxacina Kabi ed uno dei seguenti farmaci sono stati somministrati nello stesso momento, deve essere prestata una particolare attenzione:

- Teofillina (utilizzata per il trattamento dell'asma), clozapina (utilizzata per il trattamento della schizofrenia), tacrina (utilizzata per il trattamento dei sintomi del morbo di Alzheimer), ropinirolo (utilizzato per il trattamento del morbo Parkinson) e tizanidina (utilizzato per il trattamento degli spasmi muscolari). Se utilizza uno di questi medicinali contemporaneamente a ciprofloxacina deve essere monitorato per eventuali segnali di sovradosaggio. Le sostanze sopra citate sono convertite da un enzima specifico (CYP1A2). Ciprofloxacina inibisce questo enzima. Perciò la quantità di questi altri medicinali può aumentare nel sangue.
- Alcuni agenti antiinfiammatori (e.g. ibuprofene, naproxene, ma non acido acetilsalicilico), se la ciprofloxacina è somministrata in dosi molto elevate. Questo può causare attacchi epilettici.
- Ciclosporina (utilizzata per prevenire reazioni di rigetto dopo trapianti d'organo). In questo caso la funzionalità renale deve essere frequentemente monitorata (due volte alla settimana).
- Anticoagulanti orali (usati per inibire la coagulazione e.g. warfarina). Questo può portare ad un prolungamento della durata dell'emorragia. Quindi il tempo di emorragia deve essere monitorato.
- Glibenclamide (utilizzata per il trattamento del diabete). Questo può aumentare l'effetto della glibenclamide (livello del zucchero nel sangue troppo basso).
- Probenecid (utilizzato per il trattamento della gotta). Il livello di ciprofloxacina nel sangue può essere aumentato.
- Fentoina (utilizzata per il trattamento dell'epilessia). Il livello di questo farmaco nel sangue può essere aumentato o ridotto.
- Caffeina (utilizzata come stimolante), fentoxifillina (utilizzata per il trattamento di problemi circolatori agli arti) e mexiletina (usata per il trattamento del battito cardiaco irregolare). Il livello di questi farmaci nel sangue può essere aumentato.
- Metotressato (utilizzato per il trattamento del cancro o per l'immunodepressione). Il suo medico deve monitorarla per i sintomi di livelli elevati di questi farmaci. Ciprofloxacina può inibire l'escrezione renale di metotressato, causando un aumento dei livelli di metotressato nel sangue.

Se una delle sopra menzionate avvertenze le sono applicate, il suo medico può decidere di prescriverle un altro farmaco o di regolare la dose di Ciprofloxacina Kabi o di un altro medicinale.

Non è mai consigliabile usare diversi medicinali contemporaneamente senza aver prima consultato il medico. Informi il medico o farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri farmaci, inclusi i medicinali senza l'obbligo di prescrizione medica.

Gravidanza

Non deve prendere Ciprofloxacina Kabi durante la gravidanza. Se è in gravidanza o se sta programmando una gravidanza chieda consiglio al medico.

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

Allattamento

Ciprofloxacina viene escreta nel latte materno. Non deve allattare il suo bambino durante il trattamento con ciprofloxacina, a causa del rischio di malformazioni delle cartilagini delle articolazioni e di altri effetti dannosi durante l'allattamento dei neonati. Se sta allattando il suo bambino chieda consiglio al medico.

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ciprofloxacina Kabi può ridurre lo stato di attenzione. Se soffre di vertigini, non guidi o non utilizzi macchinari che richiedono una totale concentrazione.

Informazioni importanti su alcuni recipienti di Ciprofloxacina Kabi

Se è in dieta povera di sodio, consideri che 100 ml di Ciprofloxacina Kabi contengono 15,1 mmol (=347 mg) di sodio.

3. COME USARE CIPROFLOXACINA KABI

Dosaggio

Il dosaggio di Ciprofloxacina Kabi è basato sulla gravità e sul tipo di infezione, sulla sensibilità ai patogeni, sull'età del paziente, il peso e la funzionalità renale.

Il dosaggio è generalmente 200 - 400 mg di ciprofloxacina due volte al giorno.

In caso di infezioni molto gravi la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 1200 mg al giorno (400 mg tre volte al giorno).

Bambini ed adolescenti

Per il trattamento di infezioni polmonari acute causate dal batterio *Pseudomonas aeruginosa* in bambini e adolescenti con fibrosi cistica (5-17 anni), 15 mg di ciprofloxacina/kg vanno somministrati due volte al giorno o 10 mg di ciprofloxacina per Kg vanno somministrati tre volte al giorno (massimo 1200 mg/die).

Aggiustamento della dose

Se ha un'età superiore ai 65 anni il medico può prescriverle un dosaggio in base alla sua funzionalità renale e alla gravità della malattia.

Se presenta problemi renali informi il medico. Potrebbe valutare la necessità di adeguare il dosaggio a causa della funzionalità renale ridotta.

Modo di somministrazione

Ciprofloxacina Kabi deve essere somministrata via infusione endovenosa a breve termine (tramite la circolazione sanguigna) in più di 60 minuti.

Durata del trattamento

La durata del trattamento con Ciprofloxacina Kabi è basata sulla gravità dell'infezione, sugli effetti del trattamento e sulla sensibilità dei patogeni.

Il trattamento deve essere continuato per almeno tre giorni dopo che i sintomi dell'infezione sono scomparsi.

Il trattamento delle infezioni polmonari acute nei bambini ed adolescenti con fibrosi cistica durerà 10-14 giorni.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Ciprofloxacina Kabi può causare effetti indesiderati, nonostante non tutte le persone li manifestino. Effetti indesiderati sono stati riportati nel 5-14% di pazienti che assumono ciprofloxacina.

I più frequenti effetti indesiderati colpiscono lo stomaco e l'intestino, il sistema nervoso e la pelle ed il tessuto connettivo.

Per maggiori dettagli riguardo alcuni effetti indesiderati vedi sezione 2, "Faccia particolare attenzione con Ciprofloxacina Kabi durante o dopo il trattamento".

La frequenza degli effetti indesiderati è classificata secondo le seguenti categorie:

<u>Molto comuni</u>	in più di 1 su 10 pazienti
<u>Comuni</u>	In più di 1 su 100 pazienti, ma meno di 1 su 10 pazienti
<u>Non comuni</u>	In più di 1 su 1,000 pazienti, ma meno di 1 su 100 pazienti
<u>Rari</u>	In più di 1 su 10,000 pazienti, ma meno di 1 su 1,000 pazienti
<u>Molto rari</u>	In meno di 1 su 10,000 pazienti, inclusi casi isolati

Infazioni ed infestazioni

Non comuni : infazioni fungine (candidosi)

Disturbi del sistema circolatorio e linfatico

Non comuni : aumento delle cellule eosinofile (eosinofilia), riduzione dei globuli bianchi (leucopenia) che rende più probabili le infezioni.

Rari: Riduzione dei globuli rossi (anemia) , aumento dei globuli bianchi (leucocitosi), valori alterati di protrombina (fattore di coagulazione),riduzione delle piastrine (trombocitopenia) con lividi e tendenza al sanguinamento, aumento delle piastrine (trombocitosi).

Molto rari : Riduzione dei globuli rossi a causa di una distruzione di queste cellule (anemia emolitica), riduzione grave delle cellule del sangue (pancitopenia), riduzione grave dei globuli bianchi caratterizzata da febbre improvvisa elevata , forte mal di gola e ulcere in bocca (agranulocitosi).

Disturbi del sistema immunitario

Rari : gonfiore degli arti e del volto (edema periferico, edema facciale),gonfiore improvviso del volto o della gola con difficoltà nel respiro e/o dermatiti ed eruzioni cutanee, spesso come una reazione allergica (edema angioneurotico), reazioni allergiche, febbre da medicinale, reazioni allergiche serie che causano difficoltà nel respiro o vertigini (reazioni anafilattiche).

Molto rari : una condizione che mette in pericolo la vita caratterizzata da sbalzi improvvisi della pressione sanguigna, pallore,stanchezza, pulsazioni lente/veloci, pelle umida, vertigini come risultato di una grave allergia a questo farmaco (shock anafilattico), rash cutanei, febbre, gonfiore alle articolazioni, dolore muscolari, rash (sintomi simili a quelli che si manifestano nella patologia chiamata malattia del siero).

Disordini del metabolismo e della nutrizione

Rari : livello aumentato di zucchero nel sangue (iperglycemia).

Disturbi mentali (psichiatrici)

Rari : ansia, incubi, depressione grave, vedere cose o sentire voci che non esistono (allucinazioni).

Molto rari : Disturbi nel controllo del comportamento e delle azioni (reazioni psicotiche).

Disturbi del sistema nervoso

Comuni : alterata sensazione del gusto, vertigini, cefalea, difficoltà nel dormire (insonnia), irrequietezza (agitazione), confusione.

Rari: perdita del gusto , sensazione alterata (parestesia), tremore (tremito), spasmo/convulsioni (accessi epilettici), mal di testa forte (emicrania).

Molto rari: olfatto alterato (parosmia) , perdita dell'olfatto (anosmia solitamente reversibile dopo interruzione del trattamento), convulsioni (convulsioni da grande male), andatura anormale (instabile), pressione nel cranio aumentata (ipertensione intracranica).

Disturbi della vista

Rari : visione disturbata come la visione doppia (diplopia) e visione di tutti gli oggetti con lo stesso colore (cromatopsia).

Disturbi dell'udito e del labirinto

Rari : suono nell'orecchio (tinnito), perdita transitoria dell'udito (soprattutto per le alte frequenze).

Disturbi cardiaci

Rari: aumentata velocità cardiaca (tachicardia).

Molto rari: battito cardiaco irregolare (aritmia ventricolare), tracciato dell'elettrocardiogramma cardiaco irregolare, aumento della velocità cardiaca che mette in pericolo la vita (torsade de pointes). Questi effetti indesiderati sono stati osservati in prevalenza tra i pazienti a rischio per alcuni disturbi cardiaci.

Disturbi vascolari

Non comuni : infiammazione delle vene fino alla formazione di un coagulo nel sangue (tromboflebite); si sente spesso la vena come un filamento fragile e duro coperto di pelle rossa.

Rari : svenimento (sincope) , gonfiore delle vene (vasodilatazione) .

Molto rari: infiammazione delle vene (vasculiti) caratterizzata da: piccole macchie causate da emorragie nelle pelli (petecchie), vescicole di sangue (bolle emorragiche), nodini sulla pelle (papule), formazione di croste (tessuto morto che si stacca dalla pelle sana).

Disturbi respiratori e toracici

Rari : respiro corto (dispnea), gonfiore alla laringe con difficoltà nel respiro (edema laringeo).

Disturbi gastrointestinali

Comuni: nausea, diarrea.

Non comuni : vomito, disturbi nella digestione, eliminazione di gas (flatulenza), perdita di appetito, dolore all'addome

Rari : diarrea grave e continua, possibilmente con sangue e muco, dovuta ad una grave infiammazione dell'intestino crasso (colite pseudomembranosa), infezione fungina nella bocca (candidosi) .

Molto rari: infezione fungina del sistema gastrointestinale (candidosi gastrointestinale), infiammazione al pancreas (pancreatite).

Disturbi epato-biliari

Rari : ingiallimento della pelle o occhi bianchi (ittero), ittero dovuto alla condizione in cui la bile non può fluire normalmente dal fegato (ittero colestatico).

Molto rari : infiammazione del fegato (epatite), danneggiamento del tessuto epatico (necrosi delle cellule epatiche, molto raramente portano a insufficienza epatica che mette in pericolo la vita).

Disturbi della pelle e dei tessuti subcutanei

Comuni :eruzioni.

Non comuni : dermatiti (prurito), eruzione cutanea a macchie (maculo-papulare), orticaria.

Rari : aumentata sensibilità alla luce (otosensibilità).

Molto rari: eruzioni con macchie rosse (umide) ed irregolari (eritema essudativo multiforme) , fragili e rossi bluastri granulomi cutanei sulla pelle (eritema nodoso), condizione grave con febbre alta, macchie rosse sulla pelle, dolore agli arti e/o infezione agli occhi (sindrome di Stevens-Johnson), condizione grave con febbre e vescicole sulla pelle/ spellature (syndrome di Lyell).

Disturbi muscolo-scheletrici, dei tendini e delle ossa

Non comuni : dolore agli arti (artralgia).

Rari : dolore muscolare (mialgia), disturbo articolare (tumefazione articolare).

Molto rari: infiammazione dei tendini (tendinite, in particolare del tendine di Achille), rotture parziali o totali dei tendini (in particolare del tendine di Achille), aggravamento dei sintomi da miastenia grave (un tipo particolare di debolezza muscolare).

Disturbi alle vie renali e urinarie

Rari: insufficienza renale acuta, alterazione della funzione renale, secrezioni vaginali dovute ad una infezione fungina (candidosi vaginale), sangue nelle urine (ematuria), presenza di cristalli nelle urine con disturbi durante l'escrezione urinaria (cristalluria), infezione del rene con sangue nelle urine, febbre e dolore al fianco (nefrite interstiziale).

Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione

Non comuni : sensazione generale di debolezza, affaticamento (astenia), irritazione o dolore nel sito di iniezione.

Rari : traspirazione.

Accertamenti:

Non comuni : aumento dei livelli di creatinina od urea nel sangue, risultati del test di funzionalità epatica anormali, pigmento della bile nel sangue (bilirubinemia) e aumento dei livelli nel sangue di alcuni enzimi (fosfatasi alcalina) .

Molto rari: aumento dei livelli di amilasi (enzima che scinde l'amido) e di lipasi (enzima che scinde i grassi).

Se uno degli effetti indesiderati diventa serio, o se nota qualche effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o farmacista.

5. COME CONSERVARE CIPROFLOXACINA KABI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Ciprofloxacin Kabi dopo la data di scadenza che è riportata sulla confezione dopo "Scadenza". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

- Non conservare in frigorifero o congelare.
- Conservare la sacca per infusione nella sovrasacca fino al momento dell'uso

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Ciprofloxacin Kabi

- Il principio attivo è ciprofloxacin (come ciprofloxacin idrogeno solfato). Ogni sacca da 50 ml contiene 100 mg di ciprofloxacin. Ogni sacca da 100 ml contiene 200 mg di ciprofloxacin. Ogni sacca da 200 ml contiene 400 mg di ciprofloxacin.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, acido solforico, sodio idrossido come regolatore del pH, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Ciprofloxacin Kabi e contenuto della confezione

Ciprofloxacin Kabi è una soluzione sterile chiara e incolore.

E' contenuta in una sacca poliolefinica chiara e flessibile con sovrasacca in alluminio contenente 50 ml di soluzione.

E' contenuta in una sacca poliolefinica chiara e flessibile con sovrasacca in alluminio contenente 100 ml di soluzione.

E' contenuta in una sacca poliolefinica chiara e flessibile con sovrasacca in alluminio contenente 200 ml di soluzione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[See Annex I – To be completed nationally]

Produttore:

Fresenius Kabi Norge AS
Postboks 430
N-1753 Halden
Tel: +47 69 21 1100

Per ulteriori informazioni sul prodotto, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

[See Annex I – To be completed nationally]

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il ---

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

Utilizzi solo soluzioni chiare e contenitori intatti.

Per un solo uso. La soluzione e la sacca non utilizzate devono essere adeguatamente smaltite in conformità ai requisiti di legge locali.

Da usare immediatamente dopo l'apertura della sacca.

Non preparare miscele in flaconi di vetro.

Ciprofloxacin Kabi è compatibile con soluzioni isotoniche di cloruro di sodio, soluzioni di Ringer, soluzioni di Ringer lattato, soluzioni di 50 mg/ml (5%) o 100 mg/ml (10%) di glucosio e soluzioni di 50 mg/ml (5%) di glucosio con 2,25 mg/ml (0,225%) o 4,5 mg/ml (0,45%) di soluzioni di sodio cloruro. La compatibilità con queste soluzioni è stata provata nell'intervallo di diluizione di 1+1 e 1+4, corrispondenti a concentrazioni di ciprofloxacin da 0,4 a 1 mg/ml. La stabilità chimico fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 25°C. A meno che la compatibilità non sia provata, la soluzione per infusione deve essere sempre somministrata separatamente (vedi anche la sezione 6.2).

La soluzione ricostituita dovrebbe essere controllata visivamente prima dell'utilizzo per le particelle e la mancanza di colore. La soluzione ricostituita è chiara ed incolore.