

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciprofloxacin..... 200 mg

sous forme de chlorydrate de ciprofloxacin

Pour une poche de 100 ml.

Pour les excipients, voir 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacin. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.

**Les indications sont définies en milieu hospitalier.**

##### **Les indications sont limitées chez l'adulte :**

- aux infections sévères à bacilles à Gram négatif et staphylocoques sensibles dans leurs manifestations :
  - respiratoires,
  - O.R.L.,
  - rénales et urogénitales, y compris prostatiques,
  - pelviennes et gynécologiques,
  - osseuses et articulaires,
  - intestinales et hépatobiliaires,
  - cutanées,
- aux septicémies à bacilles à Gram négatif uniquement,
- aux péritonites post-opératoires à germes à Gram négatif sensibles lorsque les germes anaérobies ne paraissent pas impliqués.

##### Situations particulières

Traitement curatif de la maladie du charbon.

##### **Les indications sont limitées chez l'enfant :**

Chez l'enfant atteint de mucoviscidose, dans des cas exceptionnels, après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, traitement des suppurations bronchiques microbiologiquement documentées à *Pseudomonas aeruginosa* (les essais cliniques ont été réalisés uniquement chez l'enfant de 5 à 17 ans).

##### Situations particulières

Traitement curatif de la maladie du charbon.

Les streptocoques et pneumocoques n'étant que modérément sensibles à la ciprofloxacine, le produit ne doit pas être prescrit en première intention lorsque ce germe est suspecté.

Au cours du traitement d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus*, l'émergence de mutants résistants a été décrite et peut justifier l'association d'un autre antibiotique. Une surveillance microbiologique à la recherche d'une telle résistance doit être envisagée en cas de suspicion d'échec.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

##### **Chez l'adulte ayant une fonction rénale normale :**

La posologie recommandée est de 200 mg 2 à 3 fois par jour en perfusion IV. Elle peut être portée à 400 mg 2 à 3 fois par jour, selon la sévérité de l'infection en particulier dans les infections mettant le pronostic vital en jeu (pneumopathies nosocomiales, septicémies...), et la sensibilité du germe en cause (notamment *Pseudomonas* sp.), en association avec un autre antibiotique.

##### Situations particulières

Maladie du charbon : traitement curatif des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral, avec relais par voie orale dès que l'état du patient le permet : 400 mg 2 fois par jour en perfusion IV suivis par voie orale par 500 mg deux fois par jour.

La durée du traitement est de 8 semaines.

##### **Chez l'insuffisant rénal :**

La posologie doit être adaptée en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatininémie :

|  |                         | pour les indications nécessitant une posologie de 200 mg 2 à 3 fois par jour chez le sujet normo-rénal | pour les indications nécessitant une posologie de 400 mg 2 à 3 fois par jour chez le sujet normo-rénal |
|--|-------------------------|--|--|
| clairance de la créatinine (ml/min./1,73 m <sup>2</sup> )          | créatininémie (µmole/l) | dose quotidienne maximale IV (mg/jour)   | dose quotidienne maximale IV (mg/jour)   |
| >60  | <124                    | 3 x 200  | 3 x 400  |
| 31 à 60  | 124 à 168               | 2 x 200  | 2 x 400  |
| ≤30<br>ou chez les malades sous hémodialyse ou dialyse péritonéale | >169                    | 1 x 200  | 1 x 400  |

##### **Chez l'insuffisant hépatique sévère avec ascite :**

La posologie maximale est de 400 mg 2 fois par jour.

##### **Chez l'enfant :**

- Dans les cas exceptionnels du traitement de la mucoviscidose chez l'enfant, le schéma posologique est le suivant : 10 mg/kg trois fois par jour en perfusion IV (1200 mg/jour au maximum) pouvant être suivis par voie orale par 20 mg/kg deux fois par jour (1500 mg/jour au maximum). La durée du traitement ne dépasse pas habituellement 14 jours.
- Dans les cas exceptionnels du traitement d'infections sévères chez l'enfant en dehors de la mucoviscidose après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque (cf. Contre-

indications), lorsqu'aucun autre traitement n'est possible ou après échec de traitement conventionnel, le schéma posologique recommandé est : 7.5 mg/kg deux à trois fois par jour en perfusion IV (400 mg/prise au maximum, 1200 mg/jour au maximum) en fonction de la sévérité de l'infection en particulier dans les infections mettant en jeu le pronostic vital (pneumopathies nosocomiales, septicémies...), et de la sensibilité du germe en cause (notamment *Pseudomonas* sp.) pouvant être suivis par voie orale par 10 à 15 mg/kg deux fois par jour (1500 mg/jour au maximum).

- Le traitement par ciprofloxacine doit être initié à l'hôpital.

#### Situations particulières

Maladie du charbon : traitement curatif des personnes symptomatiques devant recevoir un traitement parentéral, avec relais par voie orale dès que l'état du patient le permet : 7,5 mg/kg deux à trois fois par jour en perfusion IV [400 mg/prise au maximum, sans dépasser la posologie adulte (800 mg/jour)] suivis par voie orale par 10 à 15 mg/kg deux fois par jour sans dépasser la posologie adulte (1g/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines.

#### **Mode d'administration**

La ciprofloxacine 200 mg/100 ml ne sera administrée que par voie veineuse, en perfusion de 60 minutes.

#### **4.3. Contre-indications**

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- Antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone (cf. Mises en garde, Précautions d'emploi et Effets indésirables).
- Hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à un produit de la famille des quinolones.
- L'administration de ce médicament contre-indique l'allaitement (cf. Grossesse et allaitement).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :

- Ce médicament ne peut généralement pas être utilisé chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance, en raison d'une toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent : arthropathies sévères touchant électivement les grosses articulations; toutefois, exceptionnellement, après documentation microbiologique et après en avoir examiné le rapport bénéfice-risque, la prescription de ciprofloxacine est possible chez l'enfant pour le traitement de certaines infections sévères en échec de traitement conventionnel pour lesquelles les données microbiologiques peuvent justifier l'utilisation de la ciprofloxacine.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi**

##### **Mises en garde**

- Eviter l'exposition au soleil et aux rayonnements ultra-violets pendant le traitement, en raison du risque de photosensibilisation.
- Les tendinites, rarement observées, peuvent parfois conduire à une rupture touchant plus particulièrement le tendon d'Achille, pour laquelle la corticothérapie au long cours semble être un facteur favorisant (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables).  
Le risque de survenue d'une arthropathie est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.
- L'activité de la ciprofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* pourrait entraîner la négativation des examens bactériologiques.
- Risque de cristallurie en présence d'urine à pH neutre ou alcalin.

- Une émergence de résistance ou une sélection de souches résistantes est possible en particulier lors de traitements au long cours et/ou d'infections nosocomiales, notamment parmi les staphylocoques et les *Pseudomonas*.
- Toute diarrhée persistante et sévère durant et/ou après le traitement, fait suspecter une colite pseudomembraneuse potentiellement fatale, nécessitant un traitement immédiat et l'arrêt de la ciprofloxacine. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation (cf. 4.8 Effets indésirables).
- Dans de très rares cas, des réactions/chocs anaphylactiques sont observés pouvant menacer le pronostic vital dès la première prise. Le traitement par ciprofloxacine doit être immédiatement interrompu et un traitement adéquat doit être mis en route.
- Des réactions neurologiques peuvent survenir dès la première prise du traitement. Dans de rares cas, une psychose et/ou plus exceptionnellement un syndrome dépressif peuvent survenir dès la première prise du traitement avec possible comportement à risque pour le patient. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être arrêtée et le médecin doit être informé immédiatement.

### **Précautions d'emploi**

- Tendinites : l'apparition de signes de tendinite demande donc un arrêt du traitement, la mise au repos du tendon concerné, et plus spécifiquement des deux tendons d'Achille, par une contention appropriée ou des talonnettes et un avis en milieu spécialisé (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et 4.8 Effets indésirables). Concernant plus spécifiquement l'enfant, si des douleurs articulaires apparaissent au cours du traitement par la ciprofloxacine, celui-ci doit être interrompu et l'articulation concernée mise au repos; un avis spécialisé sera requis.
- La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs prédisposant à la survenue de convulsions (cf. 4.8 Effets indésirables).
- La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (cf. 4.8 Effets indésirables).

Ce médicament contient 5 g de glucose par 100 ml de solution injectable : en tenir compte dans la ration journalière en cas de régime hypoglycémique ou de diabète.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

#### **+ Anticoagulants oraux (décrit pour la warfarine) :**

augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

#### **+ Théophyllines (bases et sels) et aminophylline :**

augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme de la théophylline). Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie.

#### **+ Ropinirole :**

augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec risque de surdosage (diminution de son métabolisme hépatique). Surveillance clinique et réduction de la posologie du ropinirole pendant le traitement par la ciprofloxacine et après son arrêt.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Caféine :**

augmentation des taux de caféine dans l'organisme (diminution du métabolisme hépatique de la caféine).

### **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser la ciprofloxacine pendant la grossesse.

En effet, bien que les études effectuées chez l'animal n'aient pas mis en évidence d'effet tératogène, les données cliniques sont encore insuffisantes.

Des atteintes articulaires ont été décrites chez des enfants traités par des quinolones, mais à ce jour, aucun cas d'arthropathie secondaire à une exposition *in utero* n'est rapporté.

##### **Allaitement**

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage des fluoroquinolones dans le lait maternel et du risque articulaire pour le nouveau-né allaité.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Comme lors de tout traitement susceptible d'entraîner des manifestations neurologiques, il convient d'avertir de ce risque potentiel les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Troubles digestifs**

Malaise gastrique, douleurs abdominales, anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, météorisme ;

Très rarement : pancréatite aiguë et colite pseudomembraneuse pouvant menacer le pronostic vital.

##### **Manifestations cutanées**

Rash, prurit, éruption érythémateuse maculo-papuleuse ;

Rarement : photosensibilisation, purpura vasculaire ;

Très rarement : pétéchies ;

Exceptionnellement : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, érythème noueux, érythème pigmenté fixe.

Douleur ou irritation au point d'injection et plus rarement phlébite ou thrombophlébite.

### **. Manifestations cardiovasculaires**

Palpitations, syncope ;

Très rarement : vascularite

### **Atteintes de l'appareil locomoteur**

Douleurs musculaires et/ou articulaires, raideur et/ou gonflement articulaires.

Rares cas de tendinites et ruptures tendineuses qui peuvent survenir dès les premières 48 heures de traitement et devenir bilatérales (cf. 4.3 Contre-indications, 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).

De plus, chez l'enfant : arthropathies (cf. 4.4 Mises en garde et Précautions particulières d'emploi).

### **Manifestations neuro-psychiatriques**

Convulsions (cf. 4.4 Précautions d'emploi), confusion, hallucinations, céphalées, étourdissements, fatigue, insomnie, troubles de la vision, sensations ébrieuses, paresthésies, hypertension intracrânienne, tremblements, psychose, agitation et anxiété.

Très rarement : hypoesthésies, troubles de la marche, hypoaccousie ; possible aggravation de myasthénie (cf. 4.4 Précautions d'emploi).

Exceptionnellement : syndrome dépressif, état de grand mal convulsif, neuropathie périphérique.

### **Atteintes rénales**

Cristallurie.

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible par néphropathie tubulo-interstitielle ont été rapportés, notamment chez le sujet âgé.

### **Manifestations allergiques**

Urticaire, flush, bouffées de chaleur, oedèmes périphériques et/ou de la face, hypotension artérielle, fièvre, réaction/choc anaphylactique pouvant menacer le pronostic vital.

Exceptionnellement : œdème de Quincke.

### **Manifestations hématologiques**

Rarement : leucopénie, thrombopénie, hyperéosinophilie, anémie.

Très rarement : anémie hémolytique, agranulocytose.

Exceptionnellement : pancytopénie et aplasie médullaire pouvant menacer le pronostic vital.

### **Manifestations hépatiques**

Rarement : élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubinémie, ictère cholestatique.

Exceptionnellement : hépatite et nécrose hépatique pouvant évoluer vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital.

## **4.9. Surdosage**

Des cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ont été rapportés en cas d'ingestion volontaire massive (tentative d'autolyse).

En dehors des mesures d'urgence habituelles, il est recommandé de surveiller la fonction rénale. Un faible pourcentage de ciprofloxacine (< 10%) est extrait par hémodialyse et dialyse péritonéale.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE : Code ATC : J01MA02

La ciprofloxacine est un antibiotique de synthèse appartenant à la famille des quinolones, du groupe des fluoroquinolones. Son activité est fortement bactéricide par inhibition de l'ADN-gyrase bactérienne empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

#### SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières, des résistantes :

S  $\leq$  1 mg/l et R > 2 mg/l.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en Europe est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

| Catégories  | Fréquence de résistance acquise en Europe (> 10%) (valeurs extrêmes) |
|---|--|
| <b><u>ESPÈCES SENSIBLES</u></b>                                 |  |
| <b><u>Aérobies à Gram positif</u></b>                           |  |
| <i>Bacillus anthracis</i> **                                    |  |
| <i>Staphylococcus</i> méticilline-sensible                      |  |
| <b><u>Aérobies à Gram négatif</u></b>                           |  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                                  | 6 - 93%  |
| <i>Bordetella pertussis</i>                                     |  |
| <i>Campylobacter</i>  | 0 - 80 %   |
| <i>Citrobacter freundii</i>                                     | 0 - 26 %   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                                     | 0 - 13 %   |
| <i>Escherichia coli</i>   | 0 - 10 %   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                   |  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                                       |  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                                    | 2 - 13 %   |
| <i>Legionella</i>   |  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> ( <i>Branhamella catarrhalis</i> ) |  |
| <i>Morganella morganii</i>                                      |  |
| <i>Neisseria</i>  |  |
| <i>Pasteurella</i>  |  |
| <i>Proteus mirabilis</i>  | 0 - 10 %   |
| <i>Proteus vulgaris</i>   |  |
| <i>Providencia</i>  | 10 - 65 %  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                   | 1 - 45 %   |
| <i>Salmonella</i>   |  |
| <i>Serratia</i>   | 0 - 21 %   |
| <i>Shigella</i>   |  |
| <i>Vibrio</i> spp.  |  |
| <i>Yersinia</i>   |  |

| Catégories   | Fréquence de résistance acquise en Europe (> 10%) (valeurs extrêmes) |
|--|--|
| <p><b><u>Anaérobies</u></b><br/> <i>Mobiluncus</i><br/> <i>Peptostreptococcus</i><br/> <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p><b><u>Autres</u></b><br/> <i>Mycoplasma hominis</i></p>   | <p>25 - 30 %<br/> 5 - 10 %</p>                                       |
| <p><b><u>ESPÈCES MODÉRÉMENT SENSIBLES</u></b><br/> (in vitro de sensibilité intermédiaire)</p> <p><b><u>Aérobies à Gram positif</u></b><br/> <i>Corynebacteria</i><br/> <i>Streptococcus</i><br/> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p><b><u>Autres</u></b><br/> <i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>  |  |
| <p><b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b></p> <p><b><u>Aérobies à Gram positif</u></b><br/> <i>Enterococci</i><br/> <i>Listeria monocytogenes</i><br/> <i>Nocardia asteroides</i><br/> <i>Staphylococcus méticilline-résistant*</i></p> <p><b><u>Anaérobies</u></b><br/> à l'exception de <i>Mobiluncus</i>, <i>Peptostreptococcus</i> et <i>Propionibacterium acnes</i></p> <p><b><u>Autres</u></b><br/> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> |  |

\* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50% de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

\*\* *Bacillus anthracis* : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* chez le singe Rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition, évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

Mycobactéries atypiques : la ciprofloxacine a *in vitro* une activité modérée sur certaines espèces de mycobactéries : *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, moindre sur *Mycobacterium kansasii*, et encore moindre sur *Mycobacterium avium*.

#### Résistance croisée

Il existe une résistance croisée *in vitro* entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. Etant donné le mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antibactériens.



## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Taux sériques

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est linéaire aux doses de 200 à 400 mg administrées en intraveineux, et aux doses orales de 500 mg et 750 mg. A raison de deux administrations quotidiennes de ciprofloxacine, un niveau d'équilibre s'établit en deux ou trois jours.

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine à l'état d'équilibre sont les suivants :

#### par voie intraveineuse :

les C<sub>max</sub> observées, après administrations de doses de 200 mg x 2/jour, de 400 mg x 2/jour, de 400 mg x 3/jour, sont respectivement de 2 à 3 mg/l, de 4 à 5 mg/l, et de 4 à 6 mg/l.

les C<sub>min</sub> observées aux mêmes doses sont respectivement de 0,11 mg/l, de 0,25 mg/l et de 0,55 à 0,70 mg/l.

les C<sub>max</sub>, les C<sub>min</sub> et les aires sous-courbe sont proportionnelles à la dose perfusée.

Les C<sub>min</sub> et les ratios d'accumulation sont fonction du rythme d'administration, 2 ou 3 perfusions par 24 heures.

#### par voie orale :

les C<sub>max</sub> observées, après administrations de doses de 500 mg x 2/jour, et de 750 mg x 2/jour, sont respectivement de 3 mg/l, et de 4,3 mg/l.

les C<sub>min</sub> observées aux mêmes doses sont respectivement de 0,34 mg/l, et de 0,48 mg/l.

La comparaison des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine à l'équilibre, après administrations répétées par voie intraveineuse et orale montre que la posologie de 400 mg/12 h en perfusion intraveineuse de 1 heure et la posologie de 500 mg/12 h par voie orale sont bioéquivalentes de même que les posologies de 400 mg/8 h en perfusion intraveineuse de 1 heure et de 750 mg/12 h par voie orale. Ces résultats sont en rapport avec une biodisponibilité absolue de la voie orale de 80%.

### Distribution

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 40%.

Le volume de distribution est d'environ 2 à 3 litres/kg.

Après administration intraveineuse, des concentrations tissulaires élevées sont retrouvées dans de nombreux tissus.

#### Parenchyme pulmonaire

Les rapports C<sub>max</sub> tissu/C<sub>max</sub> sérum des formes IV et orale de ciprofloxacine sont de 1.5 à 1.7 et de 2 à 3.5 respectivement.

#### Muqueuse bronchique

Les concentrations moyennes observées au pic après administration orale de 500 mg/12 heures, de 750 mg/12 heures, sont respectivement de 4.5 µg/g et de 6.5 µg/g. Les rapports C<sub>max</sub> tissu/C<sub>max</sub> sérum des formes IV et orale de ciprofloxacine sont de 1 à 1.5 respectivement.

#### Sphère ORL

Dans la corticale mastoïdienne, les concentrations sont proches des concentrations sériques, avec un pic tissulaire à 2,1 µg/g pour une posologie de 500 mg (Po) donnée toutes les 12 heures. A la même posologie, les concentrations dans la muqueuse de l'oreille moyenne atteignent 5,5 µg /g au pic avec un rapport C<sub>max</sub> tissu/C<sub>max</sub> sérum de l'ordre de 3,0.

### Tractus urinaire

Les concentrations urinaires moyennes observées, 2 à 4 heures après une dose unique de ciprofloxacine par voie orale de 250 mg, de 500 mg, de 750 mg, sont respectivement de 150 µg/ml, de 300 µg/ml et de 600 µg/ml.

Dans les 2 heures suivant l'administration d'une dose unique de 200 mg ou de 400 mg de ciprofloxacine par voie IV, les concentrations urinaires moyennes observées sont respectivement de 200 à 400 µg/ml et de 700 µg/ml.

Les concentrations dans le parenchyme rénal et dans la glande prostatique sont respectivement 7 à 10 fois et 1.5 à 3 fois supérieures aux concentrations sériques.

### Autres

Des concentrations moins élevées sont mesurées dans les amygdales, l'os, le liquide articulaire, les tissus de la sphère gynécologique, les tissus musculaires et cutanés, la graisse et le liquide interstitiel (notamment le liquide d'ascite).

De faibles concentrations sont mesurées dans le LCR, l'humeur aqueuse et le corps vitré.

### **Biotransformation**

La biotransformation hépatique de la ciprofloxacine donne environ 14% de métabolites.

### **Élimination**

L'élimination de la ciprofloxacine est mixte : la voie d'élimination la plus importante est la voie rénale.

Chez le sujet normo-rénal, la demi-vie d'élimination est d'environ 4 à 6 heures, indépendante de la dose, et les clairances totale et rénale sont respectivement de 600-700 et 300-450 ml/min.

Il n'y a pas d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.

Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées ; la quantité éliminée par cette voie est inférieure ou égale à 2% de la dose, sous forme de produit inchangé et de métabolites.

L'élimination urinaire s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. Les concentrations urinaires de ciprofloxacine pour une posologie de 400 mg/12 heures sont élevées et doubles de celles rapportées à la posologie de 200 mg.

### **Pharmacocinétique chez les patients à risque :**

Chez l'insuffisant rénal : on observe une réduction de l'élimination, liée à la diminution de la clairance de la créatinine, justifiant une adaptation de la posologie (cf. Posologie et mode d'administration).

La ciprofloxacine est peu éliminée par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

Chez l'insuffisant hépatique : la pharmacocinétique de la ciprofloxacine est peu modifiée dans l'insuffisance hépatique légère à modérée.

Chez l'insuffisant hépatique avec ascite : l'ascite peut constituer un troisième compartiment dans lequel le Tmax est retardé par rapport au compartiment sanguin et duquel l'élimination est plus lente : on observe donc une diminution de la clairance, avec allongement de la demi-vie d'élimination, justifiant notamment chez ces sujets une adaptation de la posologie. (Cf. Posologie et mode d'administration).

Chez le sujet âgé : les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine à la posologie de 400 mg/8 h sont plus élevées chez le sujet âgé que chez le sujet jeune, mais ne justifient pas d'adaptation posologique, lorsque la fonction rénale est normale.

Chez les patients recevant une alimentation par sonde gastrique, la forme comprimé de ciprofloxacine peut être administrée par cette voie, après broyage, à jeun ou au cours d'une alimentation entérale, sans modification de la biodisponibilité par rapport à la forme comprimé intacte.

### **5.3. Données de sécurité précliniques**

#### **Toxicité aiguë**

Après administration intraveineuse, les valeurs de la DL<sub>50</sub> sont de l'ordre de 250 à 300 mg/kg selon l'espèce animale. Les données obtenues après administration par voie orale (DL<sub>50</sub> de l'ordre de 5000 mg/kg) ont montré que la ciprofloxacine a une toxicité aiguë très faible.

#### **Toxicité par administrations répétées**

La toxicité par administrations répétées par voie parentérale a été étudiée chez le rat et chez le singe jusqu'à des doses respectivement de 80 mg/kg/jour (rat), 30 mg/kg/jour (singe) sur 4 semaines ; chez le rat et le singe jusqu'à des doses respectivement de 50 mg/kg/jour (rat) et 18 mg/kg/jour (singe) sur 13 semaines, chez le singe jusqu'à des doses de 20 mg/kg/jour sur 26 semaines.

Dans toutes ces études, le rein a été identifié comme l'organe cible. Des modifications typiques de certains tubules rénaux, provoquées par la présence de précipités cristalloïdes, ont été observées dans les groupes d'animaux recevant les doses les plus élevées. Ces atteintes ne doivent pas être interprétées comme un effet toxique direct de la ciprofloxacine, mais plutôt comme une réaction inflammatoire secondaire à la précipitation de complexes cristalloïdes dans le système tubulaire rénal.

#### **Génotoxicité et cancérogénèse**

Aucun potentiel génotoxique (tests de mutation génique et clastogénèse) n'a été révélé. Des études de carcinogénèse jusqu'à 2 ans, réalisées chez la souris et le rat, ont conduit à des résultats négatifs.

#### **Etudes de reproduction**

Aucun effet délétère sur les femelles gestantes, ni aucune embryotoxicité ni tératogénicité n'ont été observés chez les espèces étudiées.

#### **Etudes de tolérance spécifique**

##### **Tolérance rénale**

La ciprofloxacine est peu soluble dans des milieux neutre ou alcalin. A la différence de l'urine humaine, celle des animaux utilisés (rat, singe) crée des conditions de pH alcalin, ce qui explique la présence de cristaux. Ainsi, la formation de cristaux observée dans les essais sur l'animal intervient dans des conditions maximalisées de doses et spécifiques de pH. De telles observations chez l'homme ne peuvent être attendues.

Le degré de cristallurie est fonction de la dose de ciprofloxacine administrée, de la valeur du pH et de la vitesse de perfusion par voie veineuse, une perfusion lente de ciprofloxacine réduisant le risque de cristallurie par rapport à une injection rapide.

##### **Tolérance articulaire**

La ciprofloxacine, comme les autres inhibiteurs de la gyrase, peut provoquer des lésions des cartilages articulaires de jeunes animaux (rat, chien).

Dans des études réalisées avec des animaux adultes (rat, chien), aucune dégénérescence des cartilages articulaires n'a été rapportée.

##### **Tolérance oculaire**

Aucune survenue de cataracte n'a été rapportée dans les études de toxicologie.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Glucose monohydraté, acide lactique, acide chlorhydrique, eau pour préparations injectables.

### **6.2. Incompatibilités**

En l'absence d'étude d'incompatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en 6.6.

### **6.3. Durée de conservation**

24 mois,

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Avant ouverture : A conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas +25°C. Ne pas congeler.

Après ouverture : La poche doit être utilisée immédiatement

Après dilution dans les liquides de perfusion suivants, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures à +25°C pour une concentration de 1mg/ml :

solution de chlorure de sodium à 0,9 %,  
solution de Ringer,  
solution de Ringer lactate.  
solution de glucose à 5% ou 10 %,

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque.

100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.

Boîtes de 1, 10, 20, 40 ou 60.

### **6.6. Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination**

Ce médicament est compatible avec les liquides de perfusion suivants à température ambiante:

solution de chlorure de sodium à 0,9 %,  
solution de Ringer,  
solution de Ringer lactate  
solution de glucose à 5% ou 10 %,  
solution de fructose à 5%.

#### Mode d'emploi de la poche MACOFLEX N

- Oter le produit de son étui opaque ;
- Retirer la poche du suremballage ; utiliser immédiatement après ouverture ;
- Enlever le protecteur du site perfusion ;
- Connecter à la poche ;

#### Mode d'emploi su système clos MACOPERF

- Oter le produit de son étui opaque ;
- Retirer la poche du suremballage ; utiliser immédiatement après ouverture
- Déplacer le régulateur de débit de quelques cm avant de procéder au clampage de la tubulure
- Rompre l'ouvre-circuit en pliant franchement la tubulure d'un côté puis de l'autre (Clic-Clac)

- Remplir la chambre compte-gouttes
- Déclamper la tubulure et purger la ligne de perfusion
- Reclamer la tubulure
- Connecter Macoperf au patient.

Il s'agit d'une administration par gravité : le débit de perfusion doit être contrôlé régulièrement au cours de la perfusion.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**MACO PHARMA**  
Rue Lorthois  
59420 MOUVAUX

## **8. PRÉSENTATIONS ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

- 572 235-3 ou 34009 572 235 3 3 : 100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque. Boîte de 1.
- 572 237-6 ou 34009 572 237 6 2 : 100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque. Boîte de 10.
- 572 238-2 ou 34009 572 238 2 3 : 100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque. Boîte de 20.
- 572 240-7 ou 34009 572 240 7 3 : 100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque. Boîte de 40.
- 572 241-3 ou 34009 572 241 3 4 : 100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque. Boîte de 60.
- 572 243-6 ou 34009 572 243 6 3 : 100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.Boîte de 1.
- 572 244-2 ou 34009 572 244 2 4 : 100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.Boîte de 10.
- 572 245-9 ou 34009 572 245 9 2 : 100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.Boîte de 20.
- 572 246-5 ou 34009 572 246 5 3 : 100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.Boîte de 40.
- 572 247-1 ou 34009 572 247 1 4 : 100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.Boîte de 60.

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I .

Médicament soumis à prescription hospitalière.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Ciprofloxacin..... 200 mg

sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacin

Pour une poche de 100 ml

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide lactique, acide chlorhydrique, glucose monohydraté, eau pour préparations injectables.

Excipients à effet notoire : Glucose.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

100 ml MACOFLEX N : poche polyoléfine suremballée et protégée par un étui opaque.

100 ml en système clos MACOPERF (composé d'une poche polyoléfine et d'un matériel de perfusion intégré en PVC plastifié au DEHP) suremballé et protégé par un étui opaque.

Boîtes de 1, 10, 20, 40 ou 60.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Lire attentivement la notice avant utilisation.

Vérifier l'intégrité de la poche et la limpidité de la solution avant utilisation.

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière, à une température ne dépassant pas +25°C. Ne pas congeler

Après ouverture : La poche doit être utilisée immédiatement

Après dilution dans les liquides de perfusion suivants, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures à +25°C pour une concentration de 1mg/ml :

solution de chlorure de sodium à 0,9 %,  
solution de Ringer,  
solution de Ringer lactate,  
solution de glucose à 5% ou 10 %,

#### **10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

#### **11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

##### **Titulaire**

**MACO PHARMA**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

##### **Exploitant**

**MACO PHARMA**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

##### **Fabricant**

**MACOPRODUCTIONS**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

#### **12. NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

Médicament autorisé N° :

#### **13. NUMÉRO DU LOT DE FABRICATION**

Lot {numéro}

#### **14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

#### **15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet

#### **PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sans objet.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMÉRO DE LOT**

Sans objet.



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion .

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voie intraveineuse.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMÉRO DE LOT**

Lot {numéro}

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

100 ml .

## ANNEXE III B

### NOTICE

[Concerne les médicaments pouvant être obtenus uniquement sur ordonnance :]

**Lisez attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

Elle contient des informations importantes sur votre traitement.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, car cela pourrait lui être nocif. Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

[Dénomination du médicament]

**CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion**

[Liste complète des substances actives et des excipients]

La substance active est :

Ciprofloxacin..... 200 mg

sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacin

Pour une poche de 100 ml

Les autres composants sont :

Acide lactique, acide chlorhydrique, glucose monohydrate, eau pour préparations injectables.

[Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent]

#### **Titulaire**

**MACO PHARMA**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

#### **Exploitant**

**MACO PHARMA**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

#### **Fabricant**

**MACOPRODUCTIONS**  
Rue Lorthiois  
59420 MOUVAUX

### **1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?**

[Forme pharmaceutique et contenu ; classe pharmacothérapeutique]

Ce médicament se présente sous forme de solution pour perfusion , boîtes de 1, 10, 20, 40 ou 60.

Ce médicament est un antibiotique antibactérien de la famille des quinolones, c'est une fluoroquinolone.

[Indications thérapeutiques]

Il est indiqué dans le traitement de certaines infections bactériennes à germes sensibles.

## **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NÉCESSAIRES AVANT D'UTILISER CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion ?**

[Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament]]

Sans objet.

[Contre-indications]

**N'utilisez pas CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion dans les cas suivants :**

antécédents de tendinite avec un médicament de la même famille (quinolones),  
allergie à ce médicament ou aux médicaments de la même famille.

L'administration de ce médicament contre-indique l'allaitement.

**Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ dans les cas suivants :**

Chez l'enfant jusqu'à la fin de la période de croissance sauf cas exceptionnels.

[Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales]

**Prendre des précautions particulières avec CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion :**

### **Mises en garde**

Eviter l'exposition au soleil et aux rayonnements ultra-violets (U.V.) pendant le traitement, en raison du risque de photosensibilisation (réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux U.V.).

Attention à la prise de ce médicament si vous prenez des médicaments corticoïdes pendant une longue période, en raison du risque de tendinite (inflammation d'un tendon) et de rupture du tendon, particulièrement le tendon d'Achille.

Le risque d'arthropathie (maladie des articulations) est à surveiller, plus particulièrement chez l'enfant.

Devant toute diarrhée persistante, sévère et/ou sanglante (colites pseudo-membraneuses) durant et/ou après le traitement, vous devez contacter immédiatement votre médecin. Il sera peut-être nécessaire d'arrêter ce médicament et de prendre un traitement spécifique. La survenue de diarrhée au cours du traitement ne doit pas être traitée sans avis médical (cf. Effets non souhaités et gênants).

Dans de rares cas, des réactions et des chocs d'origine allergique pouvant mettre en jeu la vie, sont observés, et cela dès la première prise ; le traitement par ciprofloxacine doit alors être arrêté immédiatement et un traitement adapté doit être mis en route.

Dans de rares cas, des troubles neurologiques et du comportement peuvent survenir dès la première prise du médicament. Il faut alors prévenir votre médecin sans tarder, ce médicament devant être peut-être arrêté.

### **Précautions d'emploi**

En cas de douleur ou de gonflement d'un tendon, essentiellement les deux tendons d'Achille, arrêter le traitement, rester au repos complet et prévenir immédiatement votre médecin.

Chez l'enfant, en cas de douleur articulaire, arrêter le traitement, mettre l'articulation concernée au repos et prévenir votre médecin qui prendra les mesures nécessaires.

Il est important de prévenir votre médecin en cas d'antécédents de convulsions ou d'épilepsie, ou de myasthénie (maladie des muscles).

En cas de doute, ne pas hésiter à demander l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Ne jamais laisser à la portée des enfants.

[Interactions avec les aliments et les boissons]

Sans objet.

[Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement]

#### **Grossesse - Allaitement**

Il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser ce médicament au cours de la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin, lui seul pourra adapter le traitement à votre état.

L'administration de ce médicament fait contre-indiquer l'allaitement, en raison du passage du produit dans le lait maternel.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

[Sportifs]

Sans objet.

[Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines]

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines :**

En raison du risque de troubles neurologiques, vous devez être attentif à votre propre réaction au traitement avant de vous livrer à des occupations nécessitant une certaine vigilance, telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation d'une machine.

[Liste des excipients à effet notoire]

#### **Liste des excipients à effet notoire :**

Glucose

[Interaction avec d'autres médicaments]

#### **Prise ou utilisation d'autres médicaments :**

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

### **3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion ?**

[Instructions pour un bon usage]

Sans objet.

[Posologie]

A titre indicatif, chez l'adulte, la posologie est de 200 mg, 2 à 3 fois par jour.  
Elle peut être portée à 400 mg 2 à 3 fois par jour selon la sévérité de l'infection et le germe en cause, en association avec un autre antibiotique.

Chez l'enfant, la posologie dépend de l'indication et du poids de l'enfant.

**DANS TOUS LES CAS, SE CONFORMER STRICTEMENT A L'ORDONNANCE DE VOTRE MEDECIN.**

[Mode et/ou voie(s) d'administration]

Voie intraveineuse :

en perfusion de 30 minutes chez l'adulte,  
en perfusion de 60 minutes, chez l'enfant,

Le conditionnement extérieur de la poche est non stérile.

[Fréquence d'administration]

2 à 3 fois par jour.

[Durée du traitement]

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé.

La disparition de la fièvre ou de tout autre symptôme, ne signifie pas que vous êtes complètement guéri. L'éventuelle impression de fatigue n'est pas due au traitement antibiotique mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre votre traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait votre guérison.

[Symptômes et instructions en cas de surdosage]

**Si vous avez pris plus de CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion que vous n'auriez dû :** en cas de prise excessive de ce médicament, vous devez immédiatement prévenir votre médecin.

[Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses]

**Si vous oubliez de prendre CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion :** ne pas prendre de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

[Risque de syndrome de sevrage]

Sans objet.

#### **4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?**

[Description des effets indésirables]

Comme tous les médicaments, CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion est susceptible d'avoir des effets indésirables.

**Manifestations digestives**

nausées, vomissements, ballonnement, diarrhée, perte d'appétit, douleur au ventre, troubles au niveau de l'estomac ;

très rarement : colite pseudomembraneuse (diarrhée sévère, persistante et/ou sanglante), pancréatite (inflammation du pancréas) pouvant mettre en jeu la vie.

**Manifestations cutanées**

éruptions, démangeaisons, rougeurs ;

rarement : réaction cutanée lors d'une exposition solaire ou aux UV, purpura (« bleus » ou petites taches rouges sur la peau) ;

très rarement : pétéchies (petite tache rouge-violacée sur la peau) ;

exceptionnellement : nodules rouges et douloureux situés sous la peau, éruption de papules rouges (lésions de la peau en relief, de taille variable) qui peuvent s'étendre et confluer ; lésions sévères de la peau à l'aspect de cloques et de bulles sur le corps (syndrome de Lyell et de Stevens Johnson).

Réaction au point d'injection (douleur, irritation, plus rarement formation d'un caillot qui obstrue une veine).

### **Manifestations cardio-vasculaires**

palpitations, syncope ;

très rarement : vascularite (inflammation des vaisseaux).

### **Manifestations rhumatologiques**

douleurs musculaires et/ou articulaires, raideur et/ou gonflement articulaires ;

rare cas de tendinites et ruptures tendineuses qui peuvent survenir dès les premiers jours de traitement et atteindre les deux côtés du corps (cf. Dans quels cas ne pas utiliser ce médicament ? Mises en gardes spéciales et précautions d'emploi).

### **Troubles neurologiques et psychiatriques**

convulsions pouvant exceptionnellement être généralisées et prolongées (cf. Précautions d'emploi), confusion, hallucinations, maux de tête, étourdissements, fatigue, insomnie, troubles de la vue, sensations d'ivresse, anomalies de la perception de la sensation du toucher, pression excessive à l'intérieur du crâne, tremblements, troubles de la personnalité, agitation et anxiété ;

très rarement : diminution de la sensibilité cutanée, troubles de la marche, baisse de l'audition ; aggravation d'une myasthénie (cf. Précautions d'emploi) ;

exceptionnellement : dépression, atteinte des nerfs des membres.

### **Manifestations rénales**

présence de cristaux dans les urines, insuffisance rénale aiguë disparaissant à l'arrêt du traitement, notamment chez la personne âgée.

### **Manifestations allergiques**

urticaire, rougeur brusque du visage, bouffées de chaleur, œdème des extrémités et/ou de la face, baisse de la tension artérielle, fièvre, réaction/choc d'origine allergique généralisé pouvant menacer la vie, comportant exceptionnellement un brusque gonflement du visage et du cou (œdème de Quincke).

### **Modifications du bilan sanguin**

rarement : quantité insuffisante de globules blancs dans le sang, quantité excessive de certains globules blancs (éosinophiles), diminution des plaquettes, diminution des globules rouges ;

très rarement : diminution des globules rouges, chute importante de certains globules blancs (neutrophiles) ;

exceptionnellement : diminution de tous les éléments du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes), appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines pouvant menacer la vie.

Ces modifications du bilan sanguin peuvent se traduire par une fièvre inexpliquée, des saignements, de nez ou des gencives, ou par une pâleur ou une fatigue intense. Consulter alors rapidement votre médecin.

### **Manifestations hépatiques**

rarement : perturbation du bilan hépatique avec élévation de certaines enzymes du foie (transaminases ASAT-ALAT, phosphatases alcalines), élévation de la bilirubine (pigment biliaire) dans le sang, jaunisse ;

exceptionnellement : hépatite et destruction du foie pouvant mettre la vie en jeu.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## **5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion ?**

[Conditions de conservation et date de péremption]

Avant ouverture : A conserver dans l'emballage d'origine, à une température ne dépassant pas +25°C. Ne pas congeler.

Après ouverture : La poche doit être utilisée immédiatement

Après dilution dans les liquides de perfusion suivants, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48 heures à +25°C pour une concentration 1mg/ml :

solution de chlorure de sodium à 0,9 %,

solution de Ringer,

solution Ringer lactate,

solution de glucose à 5% ou 10 %,

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la poche.

[Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration]

N'utilisez pas Ciprofloxacine MACOPHARMA 200 mg/100 ml, solution pour perfusion, si vous constatez que :

Le contenant est partiellement utilisé ou défectueux

La solution n'est pas limpide.

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

## CONSEILS / EDUCATION SANITAIRE

### QUE SAVOIR SUR LES ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques.

Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament, si vous ne respectez pas :

la dose à prendre,  
les moments de prise,  
et la durée de traitement.

#### **En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :**

- 1) N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.**
- 2) Respectez strictement votre ordonnance.**
- 3) Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.**
- 4) Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.**
- 5) Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.**

#### **Les informations suivantes concernent uniquement les professionnels de santé :**

##### **Mode d'emploi de la poche :**

- Oter le produit de son étui opaque.
- Retirer la poche du suremballage. Utiliser immédiatement après ouverture.
- Enlever le protecteur du site de perfusion.
- Connecter le perfuseur à la poche.

##### **Mode d'emploi du système clos :**

- Oter le produit de son étui opaque
- Retirer la poche du suremballage. Utiliser immédiatement après ouverture.
- Déplacer le régulateur de débit de quelques cm avant de procéder au clampage de la tubulure.



- Rompre l'ouvre-circuit en pliant franchement la tubulure d'un côté puis de l'autre (Clic-Clac).
- Remplir la chambre compte-gouttes.
- Déclamper la tubulure et purger la ligne de perfusion.
- Reclamper la tubulure.
- Connecter le système clos au patient.

Il s'agit d'une administration par gravité : le débit de perfusion doit être contrôlé régulièrement au cours de la perfusion