

## **ANNEXE I**

**LISTE DES DENOMINATIONS, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DES MEDICAMENTS, VOIE D'ADMINISTRATION, DEMANDEURS ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>Etat Membre</u>	<u>Autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur Titulaire</u>	<u>Dénomination</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme Pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (concentration)</u>
Pays-Bas	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, solution pour perfusion	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	100 mg/50 ml
Pays-Bas	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, solution pour perfusion	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200 mg/100 ml
Pays-Bas	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, solution pour perfusion	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	400 mg/200 ml

Autriche	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Autriche Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Autriche	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Autriche Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Autriche	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Autriche Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Belgique	Fresenius Kabi N.V. Molenberglei 7 B-2627 Schelle, Belgique Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius 2 mg/ml Kabi 200 mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Belgique	Fresenius Kabi N.V.Molenberglei 7B-2627 Schelle, Belgique Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacin Fresenius 2 mg/ml Kabi 400 mg/200 ml,solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml

Chypre	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Chypre	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Chypre	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
République Tchèque	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml

République Tchèque	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
République Tchèque	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Pays-Bas Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Allemagne	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Allemagne	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml

Allemagne	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Danemark	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Suède Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Grèce	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Grèce	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml

Grèce	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoi Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Grèce Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/ml mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Espagne	Fresenius Kabi España S.A.c./ Marina 16-18, planta 17,E-08005 Barcelona,Espagne Tel-No.: 0034 93 225 6580 Fax.No.: 0034 93 225 6573	Ciprofloxacin Kabi 2 mg/ml mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Finlande	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Suède Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml 2 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Hongrie	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml

Hongrie	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Italie	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italie	Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Italie	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italie	Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Italie	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italie	Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml

Pologne	Fresenius Kabi Deutschland Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Pologne	Fresenius Kabi Deutschland Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Pologne	Fresenius Kabi Deutschland Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edifício Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml

Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edificio Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacine Kabi 200 mg/ml mg/100 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edificio Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacine Kabi 400 mg/ml mg/200 ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Suède	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Suède Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacine Fresenius Kabi 2 mg/ml solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Slovaquie	Fresenius Kabi Deutschland GmbH,D-61346 Bad Homburg v.d.H.,Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 100 mg/ml mg/50 ml,solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml

Slovaquie	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 200 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml
Slovaquie	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Allemagne Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 400 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 400 mg/200 ml
Royaume-Uni	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Royaume-Uni Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 100 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 100 mg/50 ml
Royaume-Uni	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Royaume-Uni Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 200 mg/ml, solution pour perfusion	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse 200 mg/100 ml

Royaume-Uni

Fresenius Kabi Limited      Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml      Solution pour  
Cestrian Court, Eastgate      mg/200 ml,      perfusion  
Way Manor Park, Runcorn      solution pour perfusion  
Cheshire WA7 1NT,  
Royaume-Uni  
Tel-No.: 0044 1928 594221  
Fax.No.: 0044 1928 594314

Voie intraveineuse 400 mg/200 ml

## **ANNEXE II**

### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES**

### **RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CIPROFLOXACINE KABI ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir Annexe I)**

La ciprofloxacine est une quinoléine efficace *in vitro* contre un grand nombre de bactéries aérobies à gram négatif, ainsi que contre certains organismes à gram positif. La ciprofloxacine exerce un effet bactéricide rapide en inhibant l'ADN gyrase, ce qui inhibe la synthèse de l'ADN. La ciprofloxacine est absorbée rapidement et efficacement après administration orale. Il existe une corrélation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique.

Le suivi des patients présentant des infections des voies urinaires avec complications inclut actuellement un traitement empirique par un antibiotique à large spectre (fluoroquinolone), et un éventuel traitement supplémentaire de 10 à 14 jours en fonction de l'uroculture et de la sensibilité. Afin d'éviter un échec thérapeutique et l'émergence de résistances, il est nécessaire que les patients observent le traitement et respectent le dosage.

Dans le cadre de la procédure de saisine, il a été demandé au demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de soumettre :

1. des données cliniques et de présenter le rapport risque/bénéfice de la dose proposée dans les infections des voies urinaires. Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit présenter à la fois une dose de 100 mg deux fois par jour et une dose de 200 à 400 mg deux fois par jour du point de vue de la sécurité et de l'efficacité. Ce faisant, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir les données liées aux infections urinaires des voies supérieures et inférieures avec et sans complications.
2. des données cliniques et de présenter le rapport risque/bénéfice de la dose quotidienne maximale chez l'adulte (déterminer si celle-ci doit être de 400 mg deux fois par jour ou de 400 mg trois fois par jour).

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a soumis aucune donnée clinique permettant de répondre aux questions liées au rapport risque/bénéfice concernant la dose proposée chez les patients souffrant d'infections des voies urinaires et la dose quotidienne maximale chez l'adulte, car cette demande est également appelée demande « générique » (produit/origine de référence Ciproxine de Bayer).

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a passé en revue les études cliniques publiées entre le milieu des années 1990 et aujourd'hui, afin de justifier la posologie recommandée de 200 à 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications. La majorité des études a porté sur un traitement utilisant 500 mg deux fois par jour *per os*. La ciprofloxacine étant biodisponible à 70–85 %, les doses orales de 250 à 500 mg deux fois par jour, utilisées dans la plupart des études publiées présentées, sont équivalentes à la dose de 200 à 400 mg administrée deux fois par jour en intraveineuse. D'autres études comparant l'efficacité d'une dose faible et d'une dose plus élevée de ciprofloxacine ont montré la supériorité d'une dose plus élevée tant en matière d'efficacité à court terme (1, 2) qu'à long terme (2). Deux études portant sur les doses orales de 100 mg deux fois par jour ont démontré une efficacité clinique de 93 % et une éradication bactérienne de 89 % mais ceci concernait le traitement des infections des voies urinaires sans complications (3) et une efficacité de 91 % ( $n=23$ ) sans développement de résistances (2). Aucune étude clinique utilisant 100 mg en i.v. deux fois par jour dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications n'a été identifiée.

Autre facteur à prendre en considération : l'émergence de résistances accrues à la ciprofloxacine, notamment au cours des 10 à 15 dernières années. Le demandeur a soumis des preuves du développement dans le temps des résistances à la ciprofloxacine et de la réduction de la marge entre les résistances antibiotiques et les concentrations minimales inhibitrices (MIC). Un nombre croissant

de résultats suggère qu'il existe un lien entre l'utilisation inappropriée de fluoroquinolone, le développement de résistances antimicrobiennes à l'ensemble de la classe des fluoroquinolones, et l'échec clinique. Afin de conserver l'activité de la classe des fluoroquinolones, les cliniciens ont besoin de mettre en œuvre une approche de la sélection antimicrobienne basée sur des résultats, et plus particulièrement une stratégie dans laquelle la fluoroquinolone la plus puissante sur le plan pharmacodynamique correspond, le cas échéant de manière empirique, aux pathogènes bactériens dont la présence est anticipée.

Le sous-dosage étant l'un des trois facteurs principaux de développement des résistances antibiotiques aux fluoroquinolones (4), cela peut justifier l'utilisation d'une dose plus élevée de ciprofloxacine proposée par le demandeur dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications.

La pratique médicale dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications par la ciprofloxacine a évolué depuis l'obtention de la première autorisation de mise sur le marché en 1987 et le dosage proposé est conforme à la pratique médicale actuelle (5) et justifié par la littérature scientifique.

Concernant la dose maximale, le demandeur a passé en revue 6 études cliniques portant sur la sécurité et l'efficacité de traitements par ciprofloxacine utilisant la dose élevée proposée chez des patients dans un état critique. Aucune donnée n'a été présentée comparant l'efficacité, la sécurité ou la prévention des résistances bactériennes lors de l'utilisation de la dose maximale de 800 mg en i.v. autorisée au Royaume-Uni et la dose de 1200 mg en i.v. de ciprofloxacine proposée par le demandeur. Aucune étude clinique portant sur le traitement des infections des voies urinaires avec complications ou mettant en jeu le pronostic vital par la dose maximale proposée de 1200 mg [ou 1500 mg *per os*], n'a été incluse ou analysée.

Cependant, les données publiées présentées apportaient la preuve de la sécurité et de l'efficacité de la ciprofloxacine à forte dose (dose quotidienne de 1200 mg en i.v. [ou 1500 mg *per os*]) avec ou sans possibilité de passer à un traitement oral, dans le traitement de diverses infections graves ou mettant en jeu le pronostic vital. Les affections étudiées étaient des pneumonies sévères, des neutropénies, des exacerbations bactériennes aiguës de bronchite chronique, des infections des structures cutanées et des infections cutanées communautaires avec complications, des infections chez les patients atteints de cancer et des bactériémies. Le traitement a été bien toléré, l'effet indésirable le plus courrant était des troubles gastro-intestinaux. La fréquence des effets indésirables probables et/ou éventuels liés au médicament n'est pas très différente dans le groupe de patients traité par ciprofloxacine et dans le groupe témoin.

Ces recommandations sont également conformes aux recommandations de traitement actuelles, à la pratique clinique de la plupart des pays européens et aux recommandations de produits européens à base de ciprofloxacine, précédemment approuvés, qu'ils soient d'origine ou génériques. La dose quotidienne de 1200 mg ne doit cependant pas être dépassée.

#### Bibliographie (non exhaustive)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections J 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.

### **MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE**

Considérant que

- Le corpus de littérature scientifique et les données de résistance présentés fournissent une justification adéquate, tant du point de vue de l'efficacité que de la sécurité, de l'utilisation d'une dose de ciprofloxacine de 200 à 400 mg deux fois par jour dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications.
- D'après les données publiées, qui ont démontré que la dose maximale proposée de 400 mg en i.v. trois fois par jour était une dose maximale, permettant une prévention supérieure des résistances antibiotiques sans augmentation significative des effets indésirables dans les cas d'infections d'autres organes graves et mettant en jeu le pronostic vital, il n'existe aucune raison de conclure que ce profil favorable risque/bénéfice pourrait différer considérablement dans le traitement des infections des voies urinaires avec complications.
- Le demandeur a soumis, outre le Résumé des caractéristiques du produit, une proposition d'étiquetage et de notice harmonisés.

Le CHMP a recommandé l'octroi de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le Résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont définis à l'Annexe III pour Ciprofloxacine Kabi et dénominations associées (voir Annexe I).

### **ANNEXE III**

#### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ETIQUETAGE ET NOTICE**

## **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion  
Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion  
Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

[Chaque poche de 50 ml contient 100 mg de ciprofloxacine.

Chaque poche de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacine.

Chaque poche de 200 ml contient 400 mg de ciprofloxacine.]

Excipient : sodium

Pour une liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution pour perfusion

Solution limpide et incolore

pH de la solution: 4,0 à 4,9

## **4. DONNEES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Ciprofloxacine Kabi est indiquée dans le traitement des infections sévères et/ou menaçant le pronostic vital dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine. Le traitement par Ciprofloxacine Kabi peut être envisagé dans les indications suivantes quand un traitement oral est impossible ou serait non fiable :

- infections compliquées des voies urinaires
- infections des voies respiratoires basses, y compris pneumopathies dues à des germes aérobies à Gram négatif ; en cas d'infections à *Streptococcus pneumoniae*, la ciprofloxacine n'est pas le traitement de première intention.
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- ostéomyélites

Ciprofloxacine Kabi peut également être administrée dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires basses à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et les adolescents âgés de 5-17 ans atteints d'une mucoviscidose.

En cas d'infection mixte avec germes anaérobies, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres antibiotiques efficaces contre les anaérobies.

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

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

La solution doit être administrée par perfusion de 60 minutes.

En raison du risque accru de réactions locales, les doses intraveineuses plus élevées en particulier doivent être uniquement administrées dans une grosse veine ou par voie centrale. Mélange à d'autres solutions: voir rubriques 6.2 et 6.6.

La durée de traitement dépend de la sévérité de l'infection, de la réponse clinique et des résultats bactériologiques. En règle générale, les infections aiguës et chroniques (par exemple ostéomyélites et prostatites) dues à un germe de sensibilité connue à la ciprofloxacine doivent être traitées pendant au moins trois jours après la disparition des signes et des symptômes d'infection.

### Adulte :

La posologie chez l'adulte est de 200 – 400 mg de ciprofloxacine 2 fois par jour

Elle peut être augmentée à 400 mg trois fois par jour pour les infections très graves, récidivantes ou engageant le pronostic vital. La dose maximale quotidienne est de 1200 mg.

### Ostéomyélite :

La sensibilité des germes doit être déterminée avant l'instauration du traitement. Comme avec tous les autres antibiotiques, le patient doit être surveillé pendant le traitement afin de pouvoir déceler l'émergence de résistances d'une souche bactérienne initialement sensible, en particulier *P. aeruginosa* et *S. aureus* (voir les informations correspondantes à la rubrique 5.1). La durée moyenne de traitement est de 4-6 semaines. Si un traitement prolongé est nécessaire, il doit être réévalué au bout de 2 mois au plus tard.

### Insuffisance rénale :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 31 à 60 ml/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou dont la créatininémie est de 124 à 174 µmol/l, la dose intraveineuse maximale quotidienne est de 800 mg. Si la clairance de la créatinine est ≤ 30 ml/minute/1,73 m<sup>2</sup> ou si la créatininémie est ≥ 175 µmol/l, la dose intraveineuse maximale quotidienne est de 400 mg.

Chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale ambulatoire continue, la dose intraveineuse maximale quotidienne est également de 400 mg. Les jours de dialyse, la dose est administrée après la séance de dialyse.

### Insuffisance hépatique :

Une adaptation de la posologie n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance hépatique.

### Insuffisance rénale et hépatique :

La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale. Le suivi de la concentration sanguine de la substance active et le moyen le plus fiable pour adapter la dose.

### Sujets âgés :

En raison des concentrations plasmatiques plus élevées chez les sujets âgés, il est recommandé d'administrer une dose adaptée en fonction de la clairance de la créatinine et de la sévérité de la maladie.

### Enfants et adolescents :

*Infections aiguës des voies respiratoires basses à Pseudomonas aeruginosa chez les enfants et adolescents (5-17ans) atteints d'une mucoviscidose :*

Administration intraveineuse de 15 mg/kg de poids corporel deux fois par jour ou de 10 mg/kg de poids corporel trois fois par jour (dose maximale : 1200 mg par jour).

Un traitement séquentiel peut aussi être utilisé.

### Posologie :

Administration intraveineuse de 15 mg/kg de poids corporel deux fois par jour ou de 10 mg/kg de poids corporel trois fois par jour (dose maximale : 1200 mg par jour), puis administration orale deux fois par jour.

La durée de traitement recommandée est de 10 - 14 jours.

La posologie n'a pas été déterminée chez les enfants insuffisants rénaux et/ ou hépatiques.

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

Ciprofloxacin Kabi est contre-indiquée chez :

- les patients hypersensibles à la ciprofloxacin, à la famille des quinolones ou à l'un des excipients
- enfants de moins de 5 ans. Concernant la tolérance et l'utilisation de la ciprofloxacin chez l'enfant et l'adolescent, voir aussi rubrique 4.4
- les enfants et adolescents en période de croissance, sauf dans le traitement de poussées aiguës pulmonaires de mucoviscidose chez les enfants âgés de 5 à 17 ans.
- les femmes enceintes et allaitantes
- les patients ayant des antécédents de troubles tendineux imputables à l'administration d'une fluoroquinolone.

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

##### Système rénal et urinaire :

Des cas de cristallurie imputables à l'administration de la ciprofloxacin ont été rapportés. Les patients sous ciprofloxacin doivent être correctement hydratés et une alcalinité excessive de l'urine doit être évitée.

##### Système sanguin et lymphatique :

Les patients ayant des antécédents familiaux de déficit en enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase ou présentant ce déficit sont enclins aux réactions hémolytiques induites par les quinolones ; la ciprofloxacin doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients.

##### Système nerveux central :

Comme avec les autres fluoroquinolones, les effets indésirables spécifiques relatifs au système nerveux central doivent être pris en compte lors de l'administration de Ciprofloxacin Kabi. Chez les épileptiques ou les patients présentant d'autres lésions du système nerveux central (par exemple seuil épileptogène bas, antécédents de crises comitiales, diminution du débit sanguin cérébral, modifications de la structure cérébrale ou accident vasculaire cérébral), la ciprofloxacin doit être utilisée uniquement après une détermination approfondie du rapport bénéfice/risque, car la possibilité d'effets indésirables affectant le système nerveux central expose ces patients à un risque accru.

Des effets indésirables peuvent parfois apparaître dès la première administration de la ciprofloxacin. Une dépression ou une psychose amène à un comportement de mise en danger de soi-même dans certains cas. En cas de réaction de ce type, l'administration de la ciprofloxacin doit être immédiatement arrêtée et le médecin traitant doit être informé.

##### Troubles cardiaques :

La ciprofloxacin est associée à de très rares cas de prolongation de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), et la prudence est donc nécessaire chez les patients exposés à un risque de torsade de pointes.

##### Enfants et adolescents :

Comme avec les autres médicaments de cette classe, des troubles affectant les articulations porteuses ont été décrits chez des animaux immatures. Les données disponibles sur l'utilisation de la ciprofloxacin chez l'enfant et l'adolescent sont insuffisantes. L'administration de la ciprofloxacin n'est donc généralement pas recommandée chez les enfants, sauf chez ceux atteints d'une mucoviscidose (voir rubrique 1.4).

#### Voies digestives :

En cas d'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine ou une autre fluoroquinolone, il faut envisager l'éventualité d'une entérocolite pseudomembraneuse (mise en jeu du pronostic vital et issue fatale possible). En ce cas, l'administration de la ciprofloxacine doit être immédiatement arrêtée et un traitement adéquat doit être instauré. Les antipéristaltiques sont contre-indiqués. Les concentrations des transaminases ou des phosphatases alcalines peuvent transitoirement augmenter, ou un ictere cholestatique pourrait survenir, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de lésion hépatique.

#### Système musculosquelettique :

En cas de signe de tendinite (par exemple tuméfaction douloureuse), l'administration de la ciprofloxacine ou de toute autre fluoroquinolone doit être immédiatement arrêtée, le membre atteint ne doit pas être soumis à des contraintes et un médecin doit être consulté. De très rares cas de rupture partielle ou totale (en particulier du tendon d'Achille) ont été rapportés, surtout chez des sujets âgés précédemment traités par des glucocorticoïdes par voie générale.

La ciprofloxacine peut aggraver les manifestations d'une myasthénie. Un médecin doit donc être consulté en cas de survenue de troubles quelconques témoignant d'une poussée de myasthénie.

#### Photosensibilité :

La ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones peuvent induire une photosensibilité. Il est donc recommandé d'éviter toute exposition prolongée au soleil ou aux UV pendant le traitement par ciprofloxacine. Si cela n'est pas possible, il faut recommander au patient d'appliquer une crème solaire. La survenue d'une photosensibilité impose l'arrêt du traitement.

#### Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques sont survenues dans certains cas après la première administration de la ciprofloxacine. Un médecin doit être immédiatement consulté en cas de réaction de ce type.

Dans de très rares cas, une réaction anaphylactique/anaphylactoïde peut évoluer en un choc engageant le pronostic vital, parfois même après la première administration de la ciprofloxacine. En ce cas, le traitement par ciprofloxacine doit être arrêté et un traitement médical du choc doit être instauré.

#### Réaction locale :

Des cas de réaction locale ont été décrits après administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions surviennent plus fréquemment quand la durée de la perfusion est inférieure ou égale à 30 minutes. Elles peuvent se manifester par des réactions cutanées locales qui disparaissent rapidement après la fin de la perfusion.

D'autres administrations intraveineuses ne sont pas contre-indiquées, sauf si les réactions réapparaissent ou s'aggravent.

La ciprofloxacine exerçant une certaine activité sur *Mycobacterium tuberculosis*, les résultats des cultures de ce germe peuvent être faussement négatifs lors d'un traitement par la ciprofloxacine.

Ciprofloxacine Kabi contient 15,1 mmol (347 mg) de sodium par 100 ml de solution pour perfusion. Cette quantité est à prendre en compte chez les patients suivant un régime alimentaire avec apports contrôlés en sodium.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

#### Probénécide

Le probénécide inhibe l'excrétion rénale de la ciprofloxacine, ce qui résulte en une augmentation de la concentration plasmatische de celle-ci.

#### CYP1A2

La ciprofloxacine inhibe la CYP1A2, ce qui peut être à l'origine d'une augmentation de la concentration de substances conjointement administrées et métabolisées par cette isoenzyme (par exemple théophylline, clozapine, tacrine, ropinirol, tizanidine). Les patients conjointement traités par ces substances et la ciprofloxacine doivent donc être étroitement surveillés à la recherche de signes cliniques de surdosage. Il peut être nécessaire de déterminer les concentrations sériques, surtout de la théophylline, et d'adapter la posologie. L'interaction entre la théophylline et la ciprofloxacine peut engager le pronostic vital.

#### *Autres dérivés xanthiques*

Une augmentation de la concentration de la caféine ou de la pentoxyfylline (oxpentifylline) a été rapportée après l'administration conjointe de ces dérivés xanthiques et de la ciprofloxacine.

#### *Phénytoïne*

La concentration sérique de la phénytoïne peut augmenter ou diminuer en cas d'administration simultanée de ciprofloxacine et il est donc recommandé de la surveiller en ce cas.

#### *Méthotrexate*

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut inhiber le transport tubulaire rénal du méthotrexate, ce qui pourrait aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique de ce dernier et accroître ainsi le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate. Les patients traités par méthotrexate doivent donc être attentivement surveillés quand l'administration concomitante de ciprofloxacine est indiquée.

#### *Ciclosporine*

Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée dans des cas isolés après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de ciclosporine. Il est donc nécessaire de vérifier régulièrement (deux fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.

#### *Anticoagulants oraux (par exemple warfarine)*

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones, peut accroître l'effet des dérivés coumariniques, dont la warfarine. En cas d'administration concomitante de ces produits, le temps de prothrombine (TP) ou tout autre test adéquat de la coagulation doit être surveillé. Si nécessaire, la dose de l'anticoagulant oral doit être adaptée de façon adéquate.

#### *Glibenclamide*

La ciprofloxacine peut, dans certains cas, accroître l'effet du glibenclamide (hypoglycémie) quand ces deux produits sont administrés simultanément.

#### *AINS*

Des études menées chez l'animal ont montré que l'administration concomitante de très fortes doses de fluoroquinolones et de certains AINS (mais non de l'acide acétylsalicylique) pouvait provoquer des convulsions.

#### *Mexilétine*

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de mexilétine peut aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique de la mexilétine.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

#### *Grossesse*

L'administration de la ciprofloxacine est contre-indiquée chez la femme enceinte. Les données relatives à l'administration de la ciprofloxacine au cours de la grossesse sont limitées. Jusqu'à ce jour, aucun signe d'accroissement du risque de malformations congénitales ou d'autres effets indésirables n'a été observé à la suite de l'administration de la ciprofloxacine ou d'autres quinolones au cours du premier trimestre de la grossesse. Aucun effet tératogène n'a été constaté lors des études menées chez l'animal. Un effet des quinolones sur le cartilage immature a été observé chez des animaux juvéniles et

en gestation. Les risques étant inconnus chez l'homme, Ciprofloxacine Kabi ne doit pas être administrée au cours de la grossesse (voir rubrique 4.3).

**Allaitement :**

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait. En raison du risque d'arthropathie et d'autres manifestations potentiellement sévères de toxicité chez le nourrisson, la ciprofloxacine est contre-indiquée au cours de l'allaitement (voir section 4.3).

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

L'influence de Ciprofloxacine Kabi sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines est mineure ou modérée. La survenue d'effets indésirables affectant le système nerveux central tels que des sensations vertigineuses interdit la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

**4.8 Effets indésirables**

Des réactions indésirables ont été décrites chez 5 à 14% des patients recevant la ciprofloxacine. Les réactions indésirables fréquentes affectent les voies digestives et le système nerveux central. Les réactions indésirables suivantes ont été observées :

Dans cette rubrique, les effets indésirables sont décrits comme suit

Très fréquents	(>1/10)
Fréquents	(>1/100, <1/10)
Peu fréquents	(>1/1000, <1/100)
Rares	(>1/10 000, <1/1000)
Très rares, y compris cas isolés)	(<1/10 000)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

**Infections et infestations :**

Peu fréquent : moniliase

**Affections hématologiques et du système lymphatique :**

Peu fréquents : éosinophilie, leucopénie.

Rares : leucopénie (granulopénie), anémie, leucocytose, altération du taux de prothrombine, thrombopénie, thrombocytémie (thrombocytose).

Très rares : anémie hémolytique, pancytopénie, agranulocytose.

**Affections du système immunitaire :**

Rare : œdème (péphérique, de Quincke, facial), réaction allergique, fièvre médicamenteuse, réaction anaphylactoïde (anaphylactique).

Très rare : œdème pulmonaire en cas de choc (anaphylactique ; engageant le pronostic vital), éruption prurigineuse, manifestations de type maladie sérieuse.

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :**

Rare : hyperglycémie.

**Affections psychiatriques :**

Rares : anxiété, cauchemars, dépression, hallucinations.

Très rare : réactions psychotiques

**Affections du système nerveux :**

Fréquents : dysgueusie (perturbations du goût), sensations vertigineuses, céphalées, insomnie, agitation, confusion.  
Rares : affaiblissement du goût, paresthésies périphériques, tremblements, convulsions, migraine.  
Très rares : parosmie (altération de l'odorat), anosmie (habituellement réversible après arrêt du traitement), convulsions de type grand mal, démarche anormale (instable), hypertension intracrânienne.

Affections oculaires :

Rares : troubles de la vision, diplopie, chromatopsie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rares : acouphènes, altération transitoire de l'audition (particulièrement aux hautes fréquences).

Affections cardiaques :

Rare : tachycardie.

De très rares cas de troubles du rythme ventriculaire, prolongation de QT et torsades de pointes ont été rapportés. Ces événements ont été surtout observés chez des patients exposés à d'autres facteurs de risque de prolongation de QTc.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : (thrombo)phlébite.

Rare : syncope, vasodilatation (stress thermique).

Très rare : vascularite (pétéchies, bulles hémorragiques, papules, formation de croûtes).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rares : dyspnée, œdème laryngé.

Affections gastro-intestinales :

Fréquents : nausées, diarrhée.

Peu fréquents : vomissements, dyspepsie, flatulences, anorexie, douleurs abdominales.

Rare : colite pseudomembraneuse, moniliase (buccale).

Très rare : moniliase (digestive), pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Rares : ictere, ictere cholestatique.

Très rares : hépatite, nécrose des hépatocytes (résultant très rarement en une insuffisance hépatique potentiellement fatale).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption.

Peu fréquent : prurit, éruption maculopapuleuse, urticaire.

Rare : photosensibilité.

Très rares : érythème noueux, érythème polymorphe (mineur), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell).

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : arthralgies (douleurs articulaires)

Rares : myalgies (douleurs musculaires), troubles articulaires (articulations tuméfiées).

Très rare : tendinite (en particulier du tendon d'Achille), rupture partielle ou totale de tendons (en particulier du tendon d'Achille), aggravation des manifestations d'une myasthénie.

Affections du rein et des voies urinaires :

Rare : insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale, hématurie, cristallurie, néphrite interstitielle.

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : moniliase vaginale

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : asthénie (sensation générale faiblesse, fatigue), réactions au site d'injection.  
Rare : sudation.

#### Investigations :

Peu fréquents : augmentation de la créatininémie, augmentation de l'urémie, anomalies fonctionnelles hépatiques (augmentation d'ALAT et d'ASAT, de la bilirubinémie et des phosphatases alcalines).  
Très rare : augmentation de l'amylasémie/lipasémie.

### **4.9 Surdosage**

Des lésions rénales réversibles surviennent en cas de surdosage aigu et extrême. Des manifestations discrètes de toxicité ont été décrites à la suite d'un surdosage de 12 g. Les manifestations d'un surdosage peuvent être les suivantes : sensations vertigineuses, céphalées, asthénie, convulsions, hallucinations, confusion, embarras gastro-intestinal, anomalies hépatiques et rénales, cristallurie, hématurie.

Le patient doit être étroitement suivi et traité de façon symptomatique avec des mesures de soutien. Une hydratation normale doit être assurée. Une hémodialyse ou dialyse péritonéale n'élimine qu'une quantité modeste de ciprofloxacine (moins de 10%).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Groupe pharmacothérapeutique : antibactériens quinolones (code ATC : J01MA02)

#### Mode d'action :

La ciprofloxacine est efficace *in vitro* sur un grand nombre de bactéries aérobie à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*. Elle est également efficace sur des bactéries à Gram positif telles que les staphylocoques et les streptocoques. Les anaérobies sont généralement moins sensibles. La ciprofloxacine exerce un effet bactéricide rapide tant en phase de croissance qu'en phase de repos. Un enroulement et un déroulement partiels des chromosomes ont lieu au cours de ces phases de la croissance bactérienne. L'enzyme ADN-gyrase joue un rôle capital dans ce processus. La ciprofloxacine inhibe l'ADN-gyrase, ce qui bloque la synthèse de l'ADN.

#### Mécanisme des résistances :

Une résistance à la ciprofloxacine apparaît à certains stades par mutations génomiques (type à étapes multiples). Une résistance transférable aux quinolones, à médiation plasmidique et associée à qnr, a été détectée chez des souches de *E. coli* et de klebsielles résistantes aux quinolones. En raison du mécanisme d'action de la ciprofloxacine, il n'existe pas de résistance croisée entre celle-ci et d'autres importantes classes chimiquement différentes d'antibiotiques tels que bêta-lactamines, aminosides, tétracyclines, macrolides et polypeptides, sulfamides, triméthoprime et nitrofurantoïne.

Une résistance croisée entre quinolones a été observée. L'émergence d'une résistance à la ciprofloxacine et à d'autres fluoroquinolones a été observée chez des staphylocoques, particulièrement *S. aureus* méthicillinorésistant, ainsi que chez *P. aeruginosa*, *E. coli* et *E. faecalis* (voir le tableau des sensibilités).

Les patients exposés au risque maximal sont particulièrement ceux recevant un traitement prolongé (par exemple en raison d'une mucoviscidose ou d'une ostéomyélite) ou extrêmement sensibles aux infections (par exemple prévention sélective dans certains groupes de patients neutropéniques, ventilation artificielle). Le pourcentage de souches résistantes peut être sujet à d'importantes variations locales. Une détermination régulière des résistances est donc recommandée.

#### Seuils de sensibilité :

Conformément aux normes de l'EUCAST, les seuils suivants de sensibilité à la ciprofloxacine ont été définis pour les bactéries anaérobies :

- *Enterobacteriaceae* : sensibilité, ≤0,5 µg/ml ; résistance, >1 µg/ml ;
- *Pseudomonas* : sensibilité, ≤ 0,5 µg/ml ; résistance, >1 µg/ml ;
- *Acinetobacter* : sensibilité, ≤ 1 µg/ml ; résistance, >1 µg/ml ;
- *S. pneumoniae* : sensibilité, ≤ 0,125 µg/ml ; résistance, >2 µg/ml ;
- Staphylocoques : sensibilité, ≤ 1 µg/ml ; résistance, >1 µg/ml ;
- *H. influenza* et *M. catarrhalis* : sensibilité, ≤0,5 µg/ml ; résistance, >0,5 µg/ml ;
- *Neisseria gonorrhoeae* : sensibilité, ≤0,03 µg/ml ; résistance, >0,06 µg/ml ;
- *N. meningitidis* : sensibilité, ≤0,03 µg/ml ; résistance, >0,06 µg/ml ;

Les seuils non spécifiques d'une espèce sont les suivants : sensibilité, ≤0,5 µg/ml ; résistance, >1 µg/ml.

La prévalence des résistances acquises peut varier géographiquement et avec le temps pour des espèces particulières, et des informations locales sur les résistances sont souhaitables, particulièrement pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, un avis d'expert doit être demandé quand la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent peut être remise en cause, au moins dans certains types d'infections.

<b><i>Espèces habituellement sensibles</i></b>
<b>Espèces à Gram positif</b>
<i>Bacillus anthracis</i>
<b>Espèces aérobies à Gram négatif</b>
<i>Citrobacter</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Salmonella</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i>
<i>Shigella flexneri</i>
<i>Shigella sonnei</i>
<b><i>Espèces pour lesquelles une résistance acquise peut créer des difficultés</i></b>
<b>Aérobies à Gram négatif</b>
<i>Staphylocoques coagulase-négatifs</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>SAMR*</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (méthicillinosensible)
<i>Streptococcus</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> pénicillinorésistant
<i>Streptococcus pyogenes</i>

<b>Aérobies à Gram négatif</b>
<i>Acinetobacter</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Campylobacter</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
<i>Enterobacter</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter producteurs d'Amp-C</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>E. coli</i> producteur de BLSE
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> productrice de BLSE
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Espèces résistantes de façon constitutive</b>
<b>Aérobies à Gram positif</b>
<i>Enterococcus</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<b>Aérobies à Gram négatif</b>
<i>E. coli</i> multirésistant
<i>Providencia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Autres espèces</b>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
<b>Anaérobies</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>

\* La probabilité de résistance d'un SAMR à la ciprofloxacine est très élevée. Cet antibiotique ne doit donc pas être administré afin de traiter une infection présumée ou confirmée à SAMR, sauf si la sensibilité de la souche est établie.

Abréviations :

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu

SAMR : Staphylococcus aureus méthicillinorésistant

#### Autres informations :

Une étude menée chez des singes Rhésus exposés à *Bacillus Anthracis* par inhalation a montré que 8 animaux sur 9 survivaient à l'expérimentation quand ils avaient été traités par la ciprofloxacine à partir du lendemain de cette exposition à raison de deux administrations par jour pendant 30 jours. La CMI sur la souche de *Bacillus Anthracis* utilisée lors de cette étude était de 0,08 µg/ml. La CMI<sub>90</sub> de la ciprofloxacine sur 70 autres souches de *Bacillus Anthracis* ayant varié de 0,03 à 0,06 µg/ml, la ciprofloxacine devrait probablement être également efficace sur des souches autres que celle utilisée lors de cette étude. Les données cliniques disponibles ne sont toutefois pas suffisantes pour pouvoir conclure quant à l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement de la maladie du charbon (anthrax) chez l'homme. Il est recommandé aux médecins de suivre les documents de consensus actuels nationaux et/ou internationaux concernant le traitement de la maladie du charbon.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption :

La ciprofloxacine est rapidement et efficacement absorbée après administration orale. La concentration plasmatique atteint sa valeur maximale 0,5 à 2 heures après une prise orale de 50 à 1000 mg et varie de 0,3 à 5,9 mg/l. La concentration plasmatique et la SSC sont en corrélation linéaire avec la dose. La biodisponibilité de la ciprofloxacine après administration orale est de 70 à 85%.

Elle plus basse en cas d'administration conjointe d'un anti-acide contenant des hydroxydes d'aluminium et/ou de magnésium ainsi que de calcium ou de sels de fer.

Aucune accumulation ne se produit lors d'une administration réitérée (deux fois par jour). Douze heures après une administration intraveineuse de 200 mg, la concentration plasmatique demeure supérieure à la CMI sur la majorité des bactéries pathogènes cliniquement pertinentes (environ 0,1 µg/ml).

#### Distribution :

Le volume apparent de distribution de la ciprofloxacine à l'état d'équilibre est de 1,7 à 2,7 l/kg. Ce volume de distribution relativement élevé indique une pénétration efficiente dans les tissus et les liquides (notamment bile, vésicule biliaire, rein et foie).

Les concentrations dans les tissus et liquides pulmonaires, génitaux féminins et prostatiques ont également été significativement plus élevées que la concentration sérique.

La concentration de la ciprofloxacine est égale à environ 50% de la concentration sérique dans les liquides et tissus suivants : liquide de phlyctène, lymphé, sécrétion nasales, liquide péritonéal, salive et tissus adipeux. La concentration de la ciprofloxacine dans le sérum est égale à 50-70% de la concentration sérique.

Des études menées chez l'animal ont montré que la ciprofloxacine traversait le placenta et était excrétée dans le lait.

La liaison de la ciprofloxacine aux protéines plasmatiques est de 16 à 28% et ne dépend pas de la concentration ni du pH (détermination par ultrafiltration).

#### Biotransformation :

La ciprofloxacine est principalement excrétée sous forme inchangée. Une partie est convertie en déséthylène-, sulfo-, oxo- et formylciprofloxacine. Tous les métabolites sont actifs, mais à un moindre degré que la ciprofloxacine.

#### Élimination :

Environ 70% d'une dose orale de ciprofloxacine et 77% d'une dose intraveineuse sont excrétés sous forme inchangée. Après une administration orale, 45% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et 25% dans les fèces. Après une administration intraveineuse, 62% de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans l'urine et 15% dans les fèces. La proportion de la dose de ciprofloxacine excrétée dans l'urine et les fèces sous forme de métabolites est de 19% après une administration orale et de 12% après une administration intraveineuse. La présence d'un plus grand nombre de métabolites après administration orale indique un certain degré de métabolisme de premier passage, formant principalement de la sulfociprofloxacine.

La clairance corporelle totale de la ciprofloxacine est indépendante de la dose et ne varie pas lors d'administrations réitérées. La clairance rénale représente 60%-70% de la clairance corporelle totale et est environ trois fois plus élevée que la clairance de la créatinine. L'élimination rénale s'effectue par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine après administration unique ou réitérée est de 3,4 à 6,9 heures avec la voie orale et de 3 - 4,6 heures avec la voie intraveineuse.

#### Caractéristiques chez certains patients :

La demi-vie d'élimination peut être deux fois plus longue chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine ne varie pas avec l'âge.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ne sont pas les mêmes chez les enfants atteints d'une mucoviscidose et chez ceux exempts de cette affection, auxquels les recommandations posologiques ne s'appliquent donc pas. L'administration de 20 mg/kg deux fois par jour par voie orale

chez des enfants atteints d'une mucoviscidose a donné une exposition similaire à celle déterminée chez des adultes à la suite d'une dose orale de 750 mg deux fois par jour.

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

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine peut induire des lésions articulaires au cours de la phase de croissance d'animaux juvéniles.

La ciprofloxacine est potentiellement neurotoxique et, aux doses élevées, a induit des lésions testiculaires irréversibles. Les études de mutagenèse n'ont pas révélé de potentiel mutagène de la ciprofloxacine. Comme certaines autres quinolones, la ciprofloxacine a toutefois été phototoxique chez l'animal à des expositions similaires à celles obtenues chez l'homme. Le potentiel phototoxique, photomutagène et photocancérogène de la ciprofloxacine est similaire à celui d'autres inhibiteurs de la gyrase. D'autres effets précliniques n'ont été observés qu'à des expositions excédant suffisamment celles obtenues aux doses maximales recommandées en clinique pour pouvoir conclure que les risques correspondants sont négligeables chez les patients traités.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium

Acide sulfurique

Hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

Ciprofloxacine Kabi ne doit pas être mélangée à des solutions instables à un pH voisin de 4.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

18 mois

Pour des raisons microbiologiques, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation différée, la durée et les conditions de conservation avant administration relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

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

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

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

Poche souple transparente en polyoléfine dans une poche protectrice en aluminium.

[*Ciprofloxacine Kabi 100 mg/50 ml, solution pour perfusion :*  
*conditionnements de 1, 5, 10, 20, 30 ou 40 poches.*

[*Ciprofloxacine Kabi 200 mg/100 ml, solution pour perfusion :*  
*conditionnements de 1, 5, 10, 20, 30 ou 40 poches.*

[*Ciprofloxacine Kabi 400 mg/200 ml, solution pour perfusion :*  
*conditionnements de 1, 5, 10, 20, 30 ou 40 poches.*]

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

Utiliser uniquement des solutions limpides et des récipients non endommagés.  
Pour usage unique exclusivement. Toute solution non utilisée et la poche doivent être éliminées conformément à la réglementation en vigueur.  
A utiliser immédiatement après l'ouverture de la poche  
Ne pas préparer de mélange dans des flacons en verre.

Ciprofloxacin Kabi est compatible avec : solution isotonique de chlorure de sodium, solution de Ringer, solution de Ringer-lactate, solution de glucose à 50 mg/ml (5%) ou 100 mg/ml (10 %) et solution de glucose à 50 mg/ml (5%) avec solution de chlorure de sodium à 2,25 mg/ml (0,225 %) ou 4,5 mg/ml (0,45 %). La compatibilité avec ces solutions a été démontrée dans l'étendue de dilution de 1+1 à 1+4, correspondant à des concentrations de ciprofloxacin de 0,4 à 1 mg/ml. Sauf si la compatibilité est démontrée, la solution pour perfusion doit toujours être administrée séparément (voir également rubrique 6.2).

La solution reconstituée doit faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules ou d'une modification de couleur avant l'administration. La solution reconstituée est limpide et incolore.

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

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

## **8. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ ET FABRICANT**

[A compléter au niveau national.]

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

[A compléter au niveau national.]

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

[A compléter au niveau national.]

## **ETIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Carton

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 50 ml contient 100 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 50 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Carton

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 100 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**

Carton

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 200 ml contient 400 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 200 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Poche

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 50 ml contient 100 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
50 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Poche

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
100 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Poche

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion  
[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution pour perfusion contient 2 mg de ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

Chaque poche de 200 ml contient 400 mg de ciprofloxacine.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables

Contient des composés sodés. Lire la notice pour des informations supplémentaires.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution pour perfusion  
200 ml

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

Pour la voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

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

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP (MM/AAAA)

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

Conserver la poche à perfusion à l'abri de la lumière dans sa poche protectrice jusqu'au moment de l'utilisation.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

[A compléter au niveau national.]

**13. NUMERO DU LOT**

Lot (numéro)

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

[A compléter au niveau national.]

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

[A compléter au niveau national.]

## **NOTICE**

## **NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR**

Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion  
Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion  
Ciprofloxacine Kabi et noms associés (Voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion

[Voir annexe I - A compléter au niveau national.]

Ciprofloxacine (sous forme d'hydrogène sulfate)

### **Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.**

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dans cette notice :**

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Kabi et dans quel cas est-elle utilisée ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ciprofloxacine Kabi
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Kabi
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ciprofloxacine Kabi
6. Informations supplémentaires

### **1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE KABI ET DANS QUEL CAS EST-ELLE UTILISÉE ?**

Ciprofloxacine Kabi est un antibiotique.

Ciprofloxacine Kabi est utilisée pour le traitement d'infections sévères et/ou potentiellement fatales dues à des micro-organismes sensibles à la ciprofloxacine. Les infections suivantes peuvent être traitées par voie intraveineuse (injection dans une veine) par ciprofloxacine Kabi :

- infections compliquées des voies urinaires
- certaines infections des voies respiratoires basses, dont des pneumopathies infectieuses
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- infections des os

### **Enfants et adolescents**

Ciprofloxacine Kabi peut également être administrée dans le traitement d'infections aiguës des voies respiratoires basses dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et les adolescents âgés de 5-17 ans atteints d'une mucoviscidose, maladie héréditaire affectant certaines glandes. Elle atteint les poumons, les glandes qui produisent la sueur et l'appareil digestif et provoque des troubles respiratoires et digestifs chroniques.

### **2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER CIPROFLOXACINE KABI**

#### **N'utilisez jamais ciprofloxacine Kabi**

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la ciprofloxacine ou à l'un des autres composants contenus dans ciprofloxacine ou aux autres médicaments de type quinolone
- chez un enfant âgé de moins de 5 ans

- chez un enfant ou un adolescent en période de croissance, sauf pour le traitement d'infections aiguës des voies respiratoires basses dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et adolescents âgés de 5 à 17ans atteints d'une mucoviscidose:
- chez les patients ayant des antécédents de troubles tendineux imputables à l'administration d'une fluoroquinolone.
- si vous êtes enceinte ou souhaitez débuter une grossesse
- si vous allaitez

#### **Faites attention avec Ciprofloxacine Kabi**

Vous devez consulter votre médecin si l'une des précautions et mises en garde mentionnées ci-dessous s'applique ou s'est appliquée à votre cas.

#### *Avant de commencer le traitement - Si vous souffrez ou avez souffert de l'une des maladies suivantes :*

- convulsions, épilepsie ou autre maladie du cerveau, par exemple diminution de la circulation sanguine dans le cerveau, accident vasculaire cérébral (attaque cérébrale) ou augmentation de la sensibilité aux convulsions, car les effets indésirables de la ciprofloxacine peuvent endommager le cerveau.
- accélération potentiellement fatale des battements du cœur (torsades de pointe). Si vous souffrez de cette maladie, vous devez consulter votre médecin.
- myasthénie (un type particulier de faiblesse musculaire) La ciprofloxacine peut aggraver les symptômes de cette maladie. En cas de tout symptôme indiquant une aggravation d'une myasthénie, vous devez donc consulter votre médecin.
- troubles du foie dans le passé. Si des symptômes tels qu'un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux surviennent, vous devez immédiatement consulter votre médecin.
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (maladie héréditaire des globules rouges due à un déficit en une enzyme). Si vous-même ou une personne de votre famille souffrez de cette maladie, vous devez consulter votre médecin. Une destruction étendue des globules rouges (réaction hémolytique) peut survenir, provoquant une anémie. Des signes d'anémie sont une sensation de faiblesse et, dans des cas plus sévères, un essoufflement et une pâleur de la peau.

#### *Pendant ou après le traitement - Si l'une des situations ou troubles suivants se produit :*

- sensation de dépression ou de confusion après l'administration de Ciprofloxacine Kabi. En ce cas, vous devez consulter immédiatement votre médecin.
- douleurs et inflammation transitoires des tendons, particulièrement du tendon d'Achille. Ce médicament peut provoquer ces effets indésirables, particulièrement si vous êtes une personne âgée ou si vous prenez un médicament de la classe des corticoïdes tels que l'hydrocortisone. Si vous constatez ces symptômes, vous devez immédiatement consulter votre médecin et laisser au repos le membre atteint.
- diarrhée sévère et persistante pendant le traitement, dans certains cas avec du sang et du mucus dans les selles. En ce cas, vous devez immédiatement consulter votre médecin, car vous pouvez avoir une inflammation sévère du gros intestin (colite pseudomembraneuse). Cette affection menace le pronostic vital et peut être fatale.
- augmentation de la sensibilité de la peau à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets. Vous devez éviter toute exposition prolongée à la lumière directe du soleil, à une lampe solaire ou à une autre source de rayons ultraviolets.  
Si vous ne pouvez éviter une exposition à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets, vous devez utiliser une crème solaire afin de vous protéger.  
Si vous constatez néanmoins des troubles tels qu'une fièvre, une éruption, des démangeaisons ou de petites taches rouges sur la peau, vous devez consulter votre médecin car il peut être nécessaire d'arrêter le traitement.
- réactions allergiques après la première administration de ce médicament. En ce cas, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Les signes de ces réactions sont : diminution brutale de la pression artérielle, pâleur, agitation, pouls faible/rapide, peau froide et moite, étourdissements. Dans de très rares cas, ces réactions allergiques peuvent aboutir à un choc pouvant être fatal.

- réactions locales après l'administration de ce médicament. Ces réactions peuvent particulièrement survenir si la durée de la perfusion est inférieure ou égale à 30 minutes. Elles peuvent prendre la forme de réactions cutanées locales telles qu'une rougeur, une irritation ou une douleur de la peau, qui, habituellement, disparaissent rapidement après la fin de la perfusion. Si ces réactions réapparaissent ou s'aggravent lors d'une perfusion suivante, aucune autre perfusion ne doit être effectuée.
- cristallurie (présence de cristaux dans l'urine avec gêne en urinant). En ce cas, consultez votre médecin, car une analyse d'urine pourrait être nécessaire. De plus vous devez boire une quantité suffisante de liquide (environ 1,5 à 2 litres par jour).
- test de détection de *Mycobacterium tuberculosis*. Informez votre médecin de votre traitement par Ciprofloxacine Kabi, car le résultat de ce test pourrait être faux.

### **Prise d'autres médicaments**

Si Ciprofloxacine Kabi et l'un des médicaments suivants sont administrés en même temps, des précautions particulières sont nécessaires :

- théophylline (utilisée pour le traitement de l'asthme), clozapine (utilisée pour le traitement de la schizophrénie), tacrine (utilisée pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer), ropinirol (utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson) et tizanidine (utilisée pour le traitement des spasmes musculaires).

Si vous recevez l'un de ces médicaments en même temps que la ciprofloxacine, vous serez surveillé(e) à la recherche de signes de surdosage.

Les substances susmentionnées sont converties par une enzyme spécifique (CYP1A2). La ciprofloxacine inhibe cette enzyme. La quantité de ces médicaments peut donc augmenter dans le sang.

- certains anti-inflammatoires (par exemple ibuprofène, naproxène, mais pas l'acide acétylsalicylique), si la ciprofloxacine est administrée à dose très élevée. Des convulsions épileptiques pourraient survenir en ce cas.
  - ciclosporine (utilisée afin de prévenir le rejet d'une greffe d'organe).
  - En ce cas, la fonction rénale doit être fréquemment (deux fois par semaine) vérifiée.
  - anticoagulants oraux (utilisés pour réduire la coagulation du sang, par exemple warfarine). Il peut en résulter une prolongation du temps de saignement. Le temps de saignement doit donc être suivi.
  - glibenclamide (utilisé pour le traitement du diabète). L'effet du glibenclamide peut augmenter (taux trop bas de sucre dans le sang).
  - probénécide (utilisé pour le traitement de la goutte). Le taux de ciprofloxacine dans le sang peut augmenter.
  - phénytoïne (utilisée pour traiter l'épilepsie). Le taux sanguin de ce médicament peut augmenter ou diminuer.
  - caféine (utilisée comme stimulant), pentoxifylline (utilisée pour traiter des troubles circulatoires dans les jambes) et méxilétine (utilisée pour traiter une irrégularité des battements cardiaques). Le taux sanguin de ces médicaments peut augmenter.
  - méthotrexate (utilisé pour traiter un cancer ou inhiber le système immunitaire). Votre médecin vous suivra à la recherche de signes de surdosage en méthotrexate.
- La ciprofloxacine peut inhiber l'excrétion du méthotrexate par les reins, augmentant ainsi le taux sanguin de ce médicament.

Si l'une des situations susmentionnées s'applique à votre cas, votre médecin pourra décider de vous prescrire un autre médicament ou d'adapter la dose de Ciprofloxacine Kabi ou de l'autre médicament.

Il est recommandé de ne jamais prendre plusieurs médicaments en même temps sans avoir consulté votre médecin auparavant.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **Grossesse et allaitement**

Ciprofloxacine Kabi ne doit jamais être administrée à une femme enceinte. Prévenez votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous souhaitez débuter une grossesse.

La ciprofloxacine passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter au cours d'un traitement par la ciprofloxacine en raison du risque de malformation du cartilage des articulations et d'autres effets nocifs chez le nourrisson allaité. Vous devez consulter votre médecin si vous allaitez.

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

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

Ciprofloxacine Kabi peut réduire votre vigilance. Si vous ressentez des étourdissements, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines, car ces actions nécessitent votre pleine concentration.

#### **Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Kabi**

Si vous suivez un régime alimentaire à apports réduits en sodium, tenez compte que 100 ml de Ciprofloxacine Kabi contiennent 15,1 mmol (= 347 mg) de sodium.

### **3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE KABI**

#### **Dose**

La dose de Ciprofloxacine Kabi dépend de la sévérité et du type de l'infection, de la sensibilité du ou des germes pathogènes responsables, de votre âge, de votre poids et de l'état de votre fonction rénale. La dose habituelle chez l'adulte est de 200 à 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour. En cas d'infection très sévère, la dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale quotidienne de 1200 mg (400 mg trois fois par jour).

#### **Enfants et adolescents**

Pour le traitement des infections pulmonaires aiguës dues à la bactérie *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et les adolescents (âgés de 5 à 17 ans) atteints d'une mucoviscidose, la dose de ciprofloxacine est de 15 mg par kilogramme de poids corporel deux fois par jour ou de 10 mg par kilogramme de poids corporel trois fois par jour (maximum 1200 mg par jour).

#### **Adaptation de la dose**

Si vous êtes âgé(e) de plus de 65 ans, votre médecin pourra vous prescrire une dose déterminée en fonction de l'état de votre fonction rénale et de la sévérité de l'infection.

Si vous avez des troubles rénaux, vous devez en informer votre médecin, qui pourra décider qu'il est nécessaire d'adapter votre dose en raison de la réduction de votre fonction rénale.

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

Ciprofloxacine doit être administrée par perfusion intraveineuse (dans une veine) d'une durée de 60 minutes.

#### **Durée du traitement**

La durée du traitement par ciprofloxacine Kabi dépend de la sévérité de l'infection, de l'effet du traitement et de la sensibilité du ou des germes responsables.

Le traitement doit être continué pendant au moins trois jours après la disparition des signes et symptômes d'infection.

La durée du traitement des infections pulmonaires aiguës chez les enfants et les adolescents atteints d'une mucoviscidose est de 10 à 14 jours.

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

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Kabi est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous les patients n'y soient pas sujets.

Des effets indésirables ont été décrits chez 5 à 14% des patients recevant la ciprofloxacine.

La plupart des effets indésirables affectent l'estomac et l'intestin, le système nerveux centrale et la peau et les tissus conjonctifs.

Pour des détails supplémentaires sur certains effets indésirables, lisez la rubrique 2 « Faites attention avec Ciprofloxacine Kabi - Pendant ou après le traitement. »

La fréquence des effets indésirables est classée en fonction des catégories suivantes :

<u>Très fréquents</u>	chez plus d'un patient sur 10
<u>Fréquents</u>	chez plus d'un patient sur 100 mais chez moins d'un patient sur 10.
<u>Peu fréquents</u>	chez plus d'un patient sur 1000 mais chez moins d'un patient sur 100
<u>Rares</u>	chez plus d'un patient sur 10 000 mais chez moins d'un patient sur 1 000
<u>Très rares</u>	chez moins d'un patient sur 10 000, dont cas isolés.

### **Infections et infestations**

Peu fréquent : mycose (moniliase)

### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Peu fréquents : augmentation des cellules éosinophiles (éosinophilie), réduction du nombre des globules blancs (leucopénie) accroissant le risque d'infection

Rares : réduction du nombre des globules rouges (anémie), augmentation du nombre des globules blancs (leucocytose), altération du taux de prothrombine (facteur de la coagulation), diminution du nombre des plaquettes sanguines (thrombopénie) avec ecchymoses et tendance aux saignements, augmentation du nombre des plaquettes sanguines (thrombocytose).

Très rares : diminution du nombre des globules rouges due à une destruction étendue de ces cellules (anémie hémolytique), réduction sévère du nombre des cellules sanguines (pancytopénie), réduction sévère du nombre des globules blancs, caractérisée par une fièvre élevée subite, des maux de gorge très intenses et des ulcères dans la bouche (agranulocytose).

### **Affections du système immunitaire**

Rares : gonflement des membres et du visage (œdème périphérique, œdème facial), gonflement soudain du visage ou de la gorge avec difficultés à respirer et/ou démangeaisons et éruption, souvent sous la forme d'une réaction allergique (œdème de Quincke), réactions allergiques, fièvre due à l'administration du médicament, réaction allergique grave provoquant des difficultés à respirer ou des étourdissements (réaction anaphylactique).

Très rares : troubles pouvant être fatals et se caractérisant par une diminution brutale de la pression artérielle, une pâleur, une agitation, un pouls faible/rapide, une peau froide et moite et des étourdissements résultant d'une réaction allergique à ce médicament (choc anaphylactique), éruption avec démangeaisons, fièvre, gonflements d'articulations, douleurs musculaires, éruption (symptômes similaires à ceux d'une maladie appelée maladie sérieuse)

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Rares : augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)

### **Affections psychiatriques (mentales)**

Rares : anxiété, cauchemars, dépression sévère, vision de choses ou audition de voix qui n'existent pas (hallucinations)

Très rares : perturbation du contrôle de ses propres comportement et actions (réactions psychotiques)

### **Affections du système nerveux**

- Fréquents : perturbation du goût, étourdissements, maux de tête, troubles du sommeil (insomnie), agitation, confusion
- Rares : affaiblissement du goût, altération de la sensibilité de la peau (paresthesies), tremblements, spasmes/convulsions, maux de tête sévères (migraine)
- Très rares : troubles de l'odorat (parosmie), perte de l'odorat (anosmie, l'odorat réapparaît habituellement après la fin du traitement), convulsions de type grand mal, démarche anormale (instable), augmentation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne)

### Affections oculaires

- Rares : troubles de la vision tels que vision double (diplopie) et vision de tous les objets en une certaine couleur (chromatopsie)

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

- Rares : tintements dans l'oreille (acouphène), affaiblissement transitoire de l'audition (particulièrement aux hautes fréquences)

### Affections cardiaques

- Rares : accélération de la fréquence cardiaque (tachycardie)
- Très rares : irrégularité des battements cardiaques (troubles du rythme ventriculaire), anomalie de l'électrocardiogramme, accélération potentiellement fatale de la fréquence cardiaque (torsades de pointe). Ces effets indésirables surviennent surtout chez des patients exposés à un risque de certains troubles cardiaques.

### Affections des vaisseaux sanguins

- Peu fréquents : inflammation d'une veine en raison d'un caillot sanguin (thrombophlébite) ; la veine est souvent perçue comme un cordon dur et endolori sous une peau rouge.
- Rares : syncope, dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation)
- Très rares : inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) caractérisée par : petites taches dues à des saignements dans la peau (pétéchies), cloques emplies de sang (bulles hémorragiques), grosses sur la peau (papules), formation d'une escarre (tissu mort qui se détache de la peau saine).

### Affections respiratoires

- Rares : essoufflement (dyspnée), gonflement du larynx avec difficultés à respirer (œdème laryngé).

### Affections de l'estomac et de l'intestin

- Fréquents : nausées, diarrhée
- Peu fréquents : vomissements, troubles digestifs, flatulences (émission de gaz), manque d'appétit, maux de ventre
- Rares : diarrhée sévère et persistante, parfois avec du sang et du mucus, due à une inflammation sévère du gros intestin (colite pseudomembraneuse), mycose de la bouche (moniliase buccale)
- Très rares : mycose des voies digestives (moniliase digestive), inflammation du pancréas (pancréatite)

### Affections du foie et de la vésicule biliaire

- Rares : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), ictère dû à une situation où la bile ne peut pas s'écouler normalement du foie (ictère cholestatique)
- Très rares : inflammation du foie (hépatite), destruction du tissu hépatique (nécrose des cellules du foie, résultant très rarement en une insuffisance hépatique pouvant être fatale)

### Affections de la peau et des tissus sous-cutanés

- Fréquents : éruption
- Peu fréquents : démangeaisons (prurit), éruption en forme de taches (éruption maculopapuleuse), urticaire

Rares : augmentation de la sensibilité à la lumière (photosensibilité)  
Très rares : éruption avec taches rouges (humides) irrégulières (érythème (exsudatif) polymorphe), petites grosses taches bleues rouges douloureuses dans la peau (érythème noueux), troubles sévères avec fièvre (élevée), taches rouges sur la peau, douleurs articulaires et/ou infection oculaire (syndrome de Stevens-Johnson), troubles sévères avec fièvre et bulles sur la peau/décollement de la peau (syndrome de Lyell)

### Affections des muscles squelettiques, des tendons et des os

Peu fréquents : douleurs articulaires (arthralgies)  
Rares : douleurs musculaires (myalgies), troubles articulaires (gonflement d'articulations)  
Très rares : inflammation des tendons (tendinite, en particulier du tendon d'Achille), rupture partielle ou totale d'un tendon (en particulier du tendon d'Achille), aggravation des symptômes d'une myasthénie (un type particulier de faiblesse musculaire)

### Affections des reins et des voies urinaires et génitales

Rares : insuffisance rénale aiguë, anomalie de la fonction rénale, sécrétions vaginales dues à une mycose (moniliase vaginale), sang dans l'urine (hématurie), présence de cristaux dans l'urine avec gêne en urinant (cristallurie), infection du rein avec sang dans l'urine, fièvre et douleur dans le côté (néphrite interstitielle)

### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquents : sensation générale de faiblesse, fatigue (asthénie), irritation ou douleur au site de l'injection  
Rares : transpiration

### Investigations

Peu fréquents : augmentation du taux de créatinine ou d'urée dans le sang, anomalie des résultats d'un test de la fonction du foie, augmentation d'un pigment biliaire dans le sang (bilirubine) et du taux sanguin de certaines enzymes (phosphatases alcalines)  
Très rares : augmentation du taux sanguin de l'amylase (enzyme qui dégrade l'amidon) et de celui de la lipase (enzyme qui dégrade des graisses).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

## 5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE KABI

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

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Kabi après la date de péremption mentionnée sur la boîte après « Exp ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

- Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
- Conserver la poche à perfusion dans sa poche protectrice jusqu'à son utilisation afin de la protéger de la lumière.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

## 6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

### Que contient Ciprofloxacine Kabi

- La substance active est la ciprofloxaciné (sous forme d'hydrogène sulfate). Chaque poche de 50 ml contient 100 mg de ciprofloxaciné. Chaque poche de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxaciné. Chaque poche de 200 ml contient 400 mg de ciprofloxaciné.
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, acide sulfurique, hydroxyde de sodium pour ajustement du pH, eau pour préparations injectables

#### **Qu'est ce que Ciprofloxaciné Kabi et contenu de l'emballage extérieur**

Ciprofloxaciné Kabi est une solution stérile, limpide et incolore.

Elle est contenue dans une poche transparente souple en polyoléfine placée dans une poche protectrice en aluminium et contenant 50 ml de solution.

Elle est contenue dans une poche transparente souple en polyoléfine placée dans une poche protectrice en aluminium et contenant 100 ml de solution.

Elle est contenue dans une poche transparente souple en polyoléfine placée dans une poche protectrice en aluminium et contenant 200 ml de solution.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

*Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché*

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national].

#### *Fabricant*

Fresenius Kabi Norge AS

Postboks 430

N-1753 Halden

Norvège

**Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Économique Européen sous les noms suivants :**

[Voir Annexe I - A compléter au niveau national.]

**La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le [MM/AAAA]**

[A compléter au niveau national.]

--

#### **Les informations suivantes sont uniquement destinées au professionnels de santé :**

Utiliser uniquement des solutions limpides et des conditionnements non endommagés.

Pour usage unique exclusivement. Toute solution non utilisée et la poche doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

A utiliser immédiatement après l'ouverture de la poche

Ne pas préparer de mélanges dans des flacons en verre.

Ciprofloxaciné Kabi est compatible avec : solution isotonique de chlorure de sodium, solution de Ringer, solution de Ringer-lactate, solution de glucose à 50 mg/ml (5%) ou 100 mg/ml (10 %) et solution de glucose à 50 mg/ml (5%) avec solution de chlorure de sodium à 2,25 mg/ml (0,225 %) ou 4,5 mg/ml (0,45 %). La compatibilité avec ces solutions a été démontrée dans l'étendue de dilution de 1+1 à 1+4, correspondant à des concentrations de ciprofloxaciné de 0,4 à 1 mg/ml. La stabilité

chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 14 heures à 25°C. Sauf si la compatibilité est démontrée, la solution pour perfusion doit toujours être administrée séparément. La solution reconstituée doit faire l'objet d'une inspection visuelle à la recherche de particules ou d'une modification de couleur avant l'administration. La solution reconstituée est limpide et incolore.