

**Dénomination:** CIPROXINE® IV 200 mg/100 ml  
 CIPROXINE® IV FLEXIBAG 400 mg/200 ml au Glucose 5%  
 CIPROXINE® 250  
 CIPROXINE® 500

**Titulaire d'enregistrement:** Bayer s.a., avenue Louise 143, B - 1050 Bruxelles.

**Fabricant:** Bayer AG, Leverkusen - Allemagne.

**Composition:**

1 flacon de 100 ml de solution de perfusion Ciproxine contient Ciprofloxacine 0,2 g — Acid. lactic. — Natrii chlorid. — Acid. hydrochloric. — Aqua ad iniectionem.

1 flexibag de 200 ml de solution de perfusion Ciproxine contient ciprofloxacine 0,4 g dans une solution à — 5 % de Glucos. monohydr. — Acid. lactic. — Acid. hydrochloric. — Aqua ad iniectionem.

1 comprimé de Ciproxine 250/500 contient respectivement 250/500 mg de ciprofloxacine — Cellul. microcristallin. — Mayd. amyl. — Crospovidon. — Silic. dioxid. colloïd. — Magnes. stearas. — Hydroxypropyl Methylcellul. 2910 — Macrogol. 4000 — Titan. dioxid. E 171.

**Formes, voies d'administration et conditionnements:**

*Pour administration intraveineuse.*

Boîte de 1 flacon de 100 ml de solution de perfusion Ciproxine.

Boîte de 1 flexibag de 200 ml de solution de perfusion Ciproxine au Glucose 5%.

*Pour administration orale.*

Boîtes de 20 comprimés Ciproxine à 500 mg. Boîte de 10 comprimés Ciproxine à 250 mg.

Emballages cliniques: 120 comprimés de Ciproxine à 500 mg en unit-dose.

**Propriétés:** La Ciproxine est un antibiotique à large spectre du groupe des quinolones, aussi appelées inhibiteurs de l'ADN-gyrase. En tant qu'inhibiteur de l'ADN-gyrase, la Ciproxine empêche que l'information nécessaire pour le métabolisme normal de la bactérie, soit lue au niveau du chromosome. Ceci diminue rapidement la capacité de multiplication des bactéries. Sur base de son activité particulière, la Ciproxine ne présente pas de résistance croisée avec d'autres antibiotiques, à l'exception du groupe des quinolones. Grâce à cela, la Ciproxine présente aussi une activité élevée vis-à-vis des bactéries résistantes aux aminosides, pénicillines, céphalosporines, tétracyclines et autres antibiotiques.

La Ciproxine possède une activité bactéricide. Sont généralement considérés sensibles les micro-organismes ayant une CMI  $\leq 1$  mg/l (suivant la voie d'administration et la dose, comme il apparaît sur les tableaux ci-dessous concernant les valeurs de CMI<sub>90</sub> et les concentrations sériques atteintes).

MIC 90 $\leq 0,5$ mg/l	MIC 90 $\leq 1$ mg/l	MIC 90 $\leq 2$ mg/l	MIC 90 $\leq 4$ mg/l	MIC 90 $> 4$ mg/l
---------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	----------------------

*Gram négatifs*

E. coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Hafnia, Edwardsiella, Proteus (Indol pos. + nég.), Morganella, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Branhamella catarrhalis, Neisseria, Moraxella, Flavobact.	Serratia, Pseudomonas aeruginosa, Brucella, Campylo- bacter, Legionella	Providencia, Acinetobacter alcaligenes	Gardnerella	
---	---	--	-------------	--

*Gram positifs*

Listeria, Corynebact.	Staphylo- coccus	Strepto- coccus	Strepto- coccus	Strepto- coccus
--------------------------	---------------------	--------------------	--------------------	--------------------

y compris JK	pyogenes, agalactiae, faecalis	pneumoniae	faecium
<i>Anaérobies</i>			
Veillonella		Peptococcus	Bactéroïdes, Fusobact., Peptostrepto- coccus, Clostridium, Eubacterium, Actinomyces
<i>Autres</i>			
	Mycoplasma	Chlamydia, Mycobact. tuberculosis	Ureaplasma, Mycobact. spp Nocardia

La Ciproxine peut atteindre des concentrations plus fortes dans certains liquides et tissus du corps que dans le sérum. Les tableaux ci-dessous donnent un aperçu des concentrations sériques (mg/l) après administration orale de comprimés de Ciproxine et après une perfusion I.V. (temps à partir du début de la perfusion exprimé en heures).

Dose	Temps après admin.	30'	1 h	2 h	4 h	8 h	12 h
250 mg p.o.		0,9	1,3	0,9	0,5	0,3	0,2
500 mg p.o.		1,7	2,5	2,0	1,3	0,6	0,4
750 mg p.o.		2,9	3,5	2,9	1,7	0,8	0,5

Temps (h)	0,50	0,75	1,00	1,50	2,50	4,50	8,50	12,50
100 mg i.v. (inf. sur 30 min)	1,8	0,80	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,04
200 mg i.v. (inf. sur 30 min)	3,4	1,40	1,00	0,70	0,50	0,30	0,10	0,10
400 mg i.v. (inf. sur 60 min)	3,2	3,50	3,90	1,80	1,20	0,70	0,40	0,20

La *ciprofloxacin* pénètre dans le liquide céphalo-rachidien et y atteint des concentrations plus fortes chez les patients ayant une inflammation des méninges que chez ceux dont les méninges sont intactes.

De temps à autre, une émergence de résistance a été constatée et ceci surtout du fait de germes à sensibilité initiale modérée (p. ex. *Ps. aeruginosa*, *Staph. aureus*, *Str. pneumoniae*).

#### *Perfusion de Ciproxine.*

Après une perfusion intraveineuse, 61,5 % de la substance active est excrétée inchangée dans les urines et 15,2 % dans les selles. Plus de 90 % de l'excrétion s'effectue dans les 24 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'administration IV en 2 fois par jour et en 3 fois par jour n'a pas été indicative d'une accumulation de la ciprofloxacin et de ses métabolites.

Données supplémentaires: — temps de demi-vie d'élimination sérique: 4 h (3 - 5 h); — volume de distribution (à l'état d'équilibre): 2,8 l/kg; — clairance rénale: env. 5 ml/min/kg; — liaison protéique: env. 30 %.

La combinaison in-vitro de la Ciproxine et d'autres substances antibactériennes provoque dans la plupart des cas des effets additifs ou indifférents et n'induit que relativement rarement des effets synergiques.

#### *Ciproxine orale.*

La biodisponibilité absolue est de 70 - 80 %. Les taux sanguins maximaux sont déjà atteints 60 à 90 minutes après administration orale.

Après ingestion, 45 - 50 % de la substance active est excrétée inchangée dans les urines et 25 % dans les selles.

En général, il suffit de prendre les comprimés de Ciproxine 2 fois par jour, matin et soir.

#### *Pharmacocinétique chez le patient mucoviscideux pédiatrique.*

Les résultats des études pharmacocinétiques chez le patient mucoviscideux pédiatrique ont démontré que des dosages de 20 mg/kg deux fois par jour en oral et de 10 mg/kg trois fois par jour en I.V. étaient à préconiser dans le but d'atteindre des courbes "taux plasmatique/temps" comparables à celles obtenues pour une population adulte aux schémas posologiques standards.

#### **Indications:**

La Ciproxine est indiquée dans le traitement d'infections provoquées par des germes sensibles à la ciprofloxacine: — Infections des voies respiratoires: à l'exception des infections pneumococciques(\*), lors de suppurations bronchiques d'origine bactérienne, notamment quand un bacille Gram-négatif est suspecté chez le sujet à risque (éthylisme chronique, tabagisme, sujet de plus de 65 ans, immunodéprimé), chez le bronchitique chronique lors de poussées itératives d'origine bactérienne, chez les patients atteints de mucoviscidose. *En général*, la Ciproxine n'est pas indiquée, lorsque *S. pneumoniae*(\*) est suspecté comme agent causal. La Ciproxine peut toutefois être indiquée en cas de pneumonies à *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E. coli*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*, *Branhamella*, *Legionella*, *Staphylocoque*. (\*) Voir "Précautions particulières". Ciproxine est également indiquée en cas d'exacerbations pulmonaires aiguës de mucoviscidose accompagnées d'infections à *P. aeruginosa* chez le patient pédiatrique entre 5 et 17 ans. — Infections oto-rhinologiques (par ex. infections de l'oreille moyenne et sinusites, en particulier celles à germes Gram-négatifs y compris à *Pseudomonas* ou à *Staphylocoques*). — Infections bucco-dento-maxillaires. — Infections rénales et/ou des voies urinaires. — Infections des organes sexuels, gonorrhée incluse. — infections gastro-intestinales. — Infections des voies biliaires. — Infections de plaies et des tissus mous. — Infections osseuses et articulaires. — Infections gynéco-obstétricales. — Septicémies. — Péritonites (une infection anaérobique doit être traitée par un autre agent antibactérien de type métronidazole). — Infections oculaires (la Ciproxine n'est pas indiquée en cas de panophtalmie). — Infections ou risque menaçant d'infection (prophylaxie) chez des malades présentant une résistance affaiblie (p. ex. sous traitement immunosuppresseur ou en état de neutropénie).

La forme orale de Ciproxine est également utilisée pour la décontamination intestinale sélective chez les malades traités par des immunosuppresseurs.

Dans les infections particulièrement sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. poussées infectieuses récidivantes chez des patients atteints de mucoviscidose, infections abdominales sévères, septicémies, ostéomyélites, prothèses articulaires infectées, otites malignes chroniques) et en présence de germes modérément sensibles, il est préconisé de commencer le traitement par Ciproxine, par voie parentérale. Un traitement de relais par voie orale (comprimés de Ciproxine) est possible.

#### **Posologie et mode d'emploi:**

##### *Perfusion de Ciproxine.*

Les posologies suivantes sont recommandées chez l'adulte (c.-à-d. à partir de 18 ans):

Cystite aiguë banale non-complicquée	2 x 100 mg/jour
Infections hautes et compliquées des voies urinaires	2 x 200 mg/jour
Infections des voies respiratoires p.ex. bronchite bactérienne	2 x 200 mg/j. jusqu'à 2 x 400 mg/jour
Autres infections (voir "Indications")	2 x 200 mg/j. jusqu'à 2 x 400 mg/jour.

Si les patients souffrant de gonorrhée aiguë ou les femmes présentant une cystite aiguë non-complicquée ne sont pas en état de prendre des comprimés, le traitement avec la forme intraveineuse de Ciproxine est possible. Dans ces cas, une perfusion unique de 100 mg de Ciproxine peut être administrée.

Pour la posologie I.V. chez le patient mucoviscideux pédiatrique: voir fin de ce chapitre.

##### *Mode d'emploi.*

La méthode d'administration recommandée est la perfusion I.V. étalée sur 60 minutes. Une perfusion lente dans une grosse veine minimisera les inconvénients pour le patient et réduira le risque d'irritation.

La solution de perfusion Ciproxine (flacon) peut être perfusée directement ou après l'addition préalable d'autres solutions compatibles.

Le traitement initial par voie I.V. peut être relayé, au bout de quelques jours, par un traitement oral.

##### *Ciproxine orale.*

Les posologies suivantes sont recommandées chez l'adulte (c.-à-d. à partir de 18 ans):

Cystite aiguë banale non-complicquée	2 x 125 mg/jour
Infections hautes et compliquées des voies urinaires	2 x 250 mg/jour
Infections des voies respiratoires p.ex. bronchite bactérienne	2 x 250 mg jusqu'à 2 x 500 mg/jour

Autres infections (voir "Indications")

2 x 500 mg/jour.

En cas d'une cystite aiguë non-compiquée chez la femme, une seule dose orale de 250 mg suffit; c'est à dire 1 comprimé à 250 mg. En cas de gonorrhée aiguë également, il suffit de prendre une seule dose de 250 mg. Il faut mentionner que l'expérience avec les gonocoques producteurs de pénicillinase est encore limitée.

En cas d'infections particulièrement sévères ou mettant en jeu le pronostic vital (p. ex. poussées infectieuses récidivantes chez des patients mucoviscideux, infections abdominales sévères, septicémies, ostéomyélite, prothèses articulaires infectées, otite chronique maligne), en présence de germes modérément sensibles et en particulier lorsque *Pseudomonas*, *Staphylocoque* ou *Streptocoque* sont présents, une thérapeutique parentérale initiale à raison de 3 x 400 mg de Ciproxine I.V. par jour est indiquée. Ce traitement peut être relayé par un traitement oral (comprimés) à raison de Ciproxine 2 x 750 mg/jour.

Si le patient n'est pas en état de prendre des comprimés, il est également possible de commencer le traitement par la forme intraveineuse de Ciproxine. Pour la posologie orale chez le patient mucoviscideux pédiatrique: voir fin de ce chapitre.

#### *Mode d'emploi.*

Les comprimés doivent être pris sans les croquer, avec un peu de liquide et indépendamment des repas. La prise à jeun des comprimés accélère la résorption du principe actif.

Chez le patient âgé la dose sera ajustée au plus bas, tenant compte de la gravité de son état et de sa clairance de créatinine.

#### *Posologie en cas de fonctions rénale ou hépatique déficientes.*

##### 1.) Fonction rénale déficiente:

1.1.) Clairance de créatinine entre 31 et 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou créatinine sérique entre 1,4 et 1,9 mg/100 ml: dose journalière maximum en oral = 1000 mg; dose journalière maximum en I.V. = 800 mg.

1.2.) Clairance de créatinine ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou créatinine sérique ≥ 2,0 mg/100 ml: dose journalière maximum en oral = 500 mg; dose journalière maximum en I.V. = 400 mg.

2.) Fonction rénale déficiente + hémodialyse: Posologie comme au point 1.2., les jours de dialyse après la dialyse.

3.) Fonction hépatique déficiente: Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

4.) Fonctions rénale et hépatique déficientes: Ajustement de la dose comme au points 1.1. et 1.2.

#### *Durée du traitement.*

La durée du traitement est fonction de la sévérité de l'infection et de son évolution clinique et bactériologique. Elle s'étale en moyenne sur une période de 5 à 10 jours pour les infections aiguës. En principe, le traitement doit être poursuivi au moins pendant 3 jours après la disparition de la fièvre et des symptômes cliniques. Pour les infections banales des voies urinaires, un traitement de 3 jours peut suffire. En cas de gonorrhée aiguë ou de cystite aiguë non-compiquée chez la femme, une dose orale unique (sous forme d'un comprimé) de 250 mg peut être suffisante.

#### *Posologie chez le patient mucoviscideux pédiatrique.*

Chez le patient mucoviscideux pédiatrique (âge 5 - 17 ans) présentant une exacerbation pulmonaire aiguë, des doses orales de 20 mg/kg deux fois par jour (dose journalière maximum 1.500 mg) ou des doses i.v. de 10 mg/kg toutes les 8 h. (dose journalière maximum 1.200 mg) sont préconisées. La perfusion est à étaler sur 60 minutes.

Une thérapie séquentielle est également possible, c.-à-d. débiter en i.v. par des doses de 10 mg/kg toutes les 8 h. (dose journalière maximum 1.200 mg), relais en oral à raison de doses de 20 mg/kg deux fois par jour (dose journalière maximum 1.500 mg). La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours.

La posologie chez l'enfant présentant une fonction rénale ou hépatique déficiente n'a pas été investiguée.

**Contre-indications:** La Ciproxine ne doit pas être administrée en cas d'hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à d'autres agents antibactériens de la famille des quinolones.

La Ciproxine ne doit pas être administrée aux femmes enceintes durant toute la période de leur grossesse, ni aux femmes qui allaitent, étant donné que l'on ne dispose pas de données concernant son innocuité chez ces personnes. L'expérimentation animale n'a pas révélé d'effet tératogène.

**Effets indésirables:** En règle générale, lors d'un traitement par Ciproxine, les effets indésirables sont rares.

Ont été observés occasionnellement:

*Des troubles gastro-intestinaux:* nausées, diarrhée, vomissements, dyspepsie, douleurs abdominales, flatulences, anorexie.

Une diarrhée sévère et persistante se manifestant pendant ou après le traitement, peut indiquer un trouble intestinal sévère latent (colite pseudo-membraneuse), qui exige un traitement immédiat. Dans ces cas, le traitement par Ciproxine doit être interrompu et un traitement approprié est à instaurer (p. ex. 4 x 250 mg vancomycine/jour p.o.). Les préparations antipéristaltiques sont contre-indiquées.

*Troubles du système nerveux:* vertiges, maux de tête, fatigue, agitation, tremblements; très rares: insomnie, paralgie périphérique, transpiration, instabilité à la marche, convulsions, augmentation de la pression intracrânienne, anxiété, cauchemars, confusion, dépression, hallucinations, dans des cas isolés des réactions psychotiques (évoluant même vers un comportement autodestructeur), troubles du sens gustatif et olfactif, troubles de la vision (p. ex. diplopie, changements légers dans la perception des couleurs).

Ces réactions se manifestent dans certains cas après la première administration. Dans ces cas il faut immédiatement mettre fin au traitement par Ciproxine.

*Réactions d'hypersensibilité:* dans certains cas ces réactions apparaissent dès la première administration de Ciproxine: le traitement par Ciproxine doit être suspendu immédiatement.

Réactions cutanées comme éruption passagère (rash); prurit, fièvre médicamenteuse, photosensibilité.

Très rares: — Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (p.ex. oedèmes du visage, oedèmes vasculaires et du larynx; dyspnée et même choc mettant en jeu le pronostic vital), dans certains cas, dès la première administration. Dans ce cas, il convient de mettre immédiatement fin au traitement par Ciproxine: un traitement médical (p.ex. mesures thérapeutiques en cas de choc) sera nécessaire. — Pétéchies, phlyctènes hémorragiques, petites papules avec incrustations comme manifestation d'implications vasculaires (vasculite), érythème noueux, érythème exsudatif multiforme (mineur), syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell. — Néphrite interstitielle, hépatite, nécrose hépatocytaire pouvant évoluer dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital.

*Réactions cardio-vasculaires:* tachycardie; très rares: bouffées de chaleur, migraine, syncope.

*Autres:* douleurs et enflure articulaires; très rares: sensation générale de faiblesse, douleurs musculaires, ténosynovite, photosensibilité, limitation passagère de la fonction rénale allant jusqu'à une insuffisance rénale transitoire, acouphène, diminution passagère de l'ouïe surtout pour ce qui concerne les sons aigus; infections à *Candida* de la gorge et du vagin.

Comme avec d'autres fluoroquinolones, des cas de *tendinite* ont été rapportés. Au niveau du tendon d'Achille, une rupture du tendon peut constituer une complication sévère.

*Réactions hématologiques:* éosinophilie, leucocytopénie, granulocytopénie, anémie, thrombocytopénie; très rares: leucocytose, thrombocytose, anémie hémolytique, taux de prothrombine modifié.

*Réactions locales (Ciproxine IV):* la perfusion I.V. est à réaliser lentement sur une période de 60 min. Des réactions locales à l'endroit de la perfusion ont été rapportées: elles se présentent plus fréquemment, si la durée de la perfusion est de 30 min. ou y est inférieure ou si de petites veines de la main sont utilisées. Les réactions cutanées locales régressent rapidement à l'arrêt de la perfusion. Des administrations intraveineuses ultérieures ne sont pas contre-indiquées, à moins que les réactions ne se renouvellent ou s'aggravent.

*Influence sur les valeurs de laboratoire/sédiment urinaire:* élévation transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines ou ictère cholestatique, surtout chez les patients à lésion hépatique préexistante; augmentation transitoire de l'urée, de la créatinine ou de la bilirubine sériques; dans des cas isolés: hyperglycémie, cristallurie (risque: lorsque le pH urinaire est neutre ou alcalin) et hématurie.

**Précautions particulières:** Comme avec d'autres médicaments de la même classe, des arthropathies dans les articulations porteuses de poids ont été observées, sous ciprofloxacine, chez l'animal immature. Une analyse des données de sécurité disponibles relatives à l'emploi de la ciprofloxacine chez les patients en dessous de 18 ans, dont la majorité étaient atteints de mucoviscidose, n'a pas montré d'évidence d'atteinte du cartilage articulaire ou de détérioration articulaire dues à la ciprofloxacine.

Les données cliniques et pharmacocinétiques disponibles à l'heure actuelle appuient l'utilisation de la ciprofloxacine en pédiatrie dans le traitement des

exacerbations pulmonaires aiguës accompagnées d'infections à *P. aeruginosa* chez le patient mucoviscideux.

Néanmoins l'emploi de la ciprofloxacine dans d'autres infections chez le patient pédiatrique n'est pas préconisé, à moins que le bénéfice potentiel du traitement ne soit mis favorablement en balance face aux risques éventuels.

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

Lorsque l'on soupçonne un échec thérapeutique pendant le traitement d'une infection par *Pseudomonas aeruginosa* ou par *Staphylocoque doré*, un contrôle microbiologique doit être envisagé afin de déceler l'émergence éventuelle de germes résistants.

L'activité de la ciprofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut négativiser les tests bactériologiques.

Chez les épileptiques et les patients présentant d'autres atteintes du système nerveux central (p.ex. seuil de convulsion diminué, antécédents de convulsions, perfusion cérébrale diminuée, lésions cérébrales ou accident cérébro-vasculaire), l'emploi de la Ciproxine ne se justifie qu'après une évaluation minutieuse des risques et avantages de son administration, en raison d'effets secondaires possibles au niveau du système nerveux central, chez ces patients.

Etant donné que l'achillotendinite peut occasionner une rupture du tendon, il est nécessaire d'arrêter l'administration du médicament au moindre symptôme de tendinite, lors d'un traitement par Ciproxine, et d'instaurer un traitement adéquat.

Comme avec d'autres fluoroquinolones, il est recommandé d'éviter une exposition prolongée au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels pendant un traitement par ciprofloxacine.

Chez le patient mucoviscideux pédiatrique, la ciprofloxacine a occasionné, dans de rares cas, des réactions de photosensibilité. C'est pourquoi, il est recommandé que ces patients évitent de s'exposer longtemps au soleil durant le traitement par Ciproxine. Si cela est toutefois inévitable, il y aurait lieu de recommander au patient d'utiliser une crème solaire.

**Incompatibilités:** La solution de perfusion Ciproxine est compatible avec les solutés suivants: sérum physiologique, solution de Ringer et lactate de Ringer, solution de glucose à 5 et à 10 %, solution de fructose à 10 %, ainsi qu'avec une solution de glucose à 5 % associée à un soluté de NaCl à 0,225 % ou à 0,45 %.

A moins que la compatibilité avec d'autres solutés de perfusion/médicaments n'ait été confirmée, la solution de perfusion Ciproxine doit toujours être administrée séparément. Les signes évidents d'incompatibilité sont p.ex. la formation d'un précipité, l'opacification et la décoloration.

Une incompatibilité se présente avec tous les solutés de perfusion/médicaments physico-chimiquement instables au pH de la solution de perfusion Ciproxine (p.ex. pénicillines, solutions d'héparine) et en particulier avec les solutions alcalines. Le pH de la solution de perfusion Ciproxine se situe entre 3,9 et 4,5.

**Grossesse et lactation:** En l'absence de données concernant l'utilisation de la Ciproxine pendant la grossesse et l'allaitement, il convient, pour des raisons de prudence, de ne pas administrer ce médicament pendant cette période.

**Interactions:** Le fer, le sucralphate ou les antiacides et les médicaments fortement tamponnés (p.ex. anti-rétroviraux) qui contiennent de l'aluminium, du magnésium ou du calcium, diminuent la résorption de la Ciproxine (orale). C'est pourquoi, il y a lieu de prendre les comprimés Ciproxine à distance: 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration de ces préparations. Une concentration élevée de magnésium antagonise l'effet de la Ciproxine.

L'administration concomitante de Ciproxine et de théophylline peut causer une augmentation indésirable du taux plasmatique de théophylline. Lorsque l'on désire quand-même associer la Ciproxine et la théophylline, il convient de vérifier très régulièrement le taux plasmatique de théophylline.

L'administration concomitante de Ciproxine et de caféine prolonge le temps de demi-vie d'élimination de la caféine. Ceci n'a cependant pas de conséquences cliniques significatives pour le patient.

Des expérimentations animales ont démontré que l'association de très fortes doses de quinolones (inhibiteurs de l'ADN-gyrase) et de quelques antiphlogistiques non-stéroïdiens (mais pas l'acide acétylsalicylique) peut occasionner des convulsions.

Lors de l'administration concomitante de Ciproxine et de cyclosporine, une élévation transitoire de la créatinine sérique a été constatée. C'est pourquoi, une surveillance rigoureuse (2 x par semaine) de la créatinine sérique s'impose chez ces patients.

L'administration concomitante de Ciproxine et de warfarine peut potentialiser l'action de la warfarine.

Dans certains cas, l'administration concomitante de Ciproxine et de glibenclamide peut potentialiser l'action du glibenclamide (hypoglycémie).

Probénécide influence la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de Ciproxine augmente les taux plasmatiques de ciprofloxacine.

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine, ce qui engendre une réduction du  $t_{max}$  (temps requis pour atteindre les taux plasmatiques maximaux) de ciprofloxacine. Un effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a pas été observé.

**Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:** Même en suivant à la lettre les directives d'administration de la Ciproxine, les réactions d'un individu peuvent subir de telles altérations, que la conduite d'un véhicule ou le maniement d'une machine s'en trouvent compromis. Ceci vaut particulièrement lors d'absorption concomitante d'alcool.

**Surdosage:** Une néphrotoxicité réversible a été rapportée dans certains cas de surdosages oraux aigus et massifs. Outre les mesures d'urgences de routine, une surveillance étroite de la fonction rénale et l'administration d'antiacides qui contiennent du magnésium ou du calcium, sont préconisées, cette seconde mesure afin de réduire la résorption de ciprofloxacine. Une petite quantité de ciprofloxacine seulement (< 10 %) est éliminée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

#### **Stabilité et Conservation:**

*Perfusion de Ciproxine.*

*Considérations générales*

Après dilution de la solution de perfusion Ciproxine dans un soluté compatible, la solution de Ciproxine peut être conservée au moins pendant 28 jours à température ambiante ou au frigo (0,5 - 1,0 mg Ciproxine/ml). En raison de la possibilité de contamination bactérienne, il convient d'utiliser cette solution dans les plus brefs délais. Pour un pH se situant entre 1,2 et 12,2, l'activité de la ciprofloxacine reste inchangée.

La Ciproxine est sensible à la lumière. C'est pourquoi, il y a lieu de n'extraire les flacons de leur emballage, ou de n'enlever l'enveloppe du flexibag, qu'au dernier moment. Lors d'exposition à la lumière du jour, l'efficacité complète est garantie pendant au moins 3 jours.

*Concernant spécifiquement les flacons de perfusion 100 ml.*

Un dépôt peut se former, lorsque les flacons de perfusion Ciproxine sont conservés sous réfrigération; il se dissout à nouveau à température ambiante. C'est pourquoi, il est recommandé de ne pas entreposer la solution de perfusion Ciproxine au réfrigérateur.

*Concernant spécifiquement les flexibags 200 ml.*

A conserver à une température de 15 à 25° C. Protéger de la lumière et d'une chaleur excessive. Ne pas congeler.

Un dépôt peut se former, lorsque les flexibags Ciproxine sont conservés sous réfrigération; il se dissout à nouveau à température ambiante. C'est pourquoi, il est recommandé de ne pas entreposer les flexibags Ciproxine au réfrigérateur.

*Comprimés de Ciproxine.*

Il n'y a pas de règles spécifiques pour la conservation. La conservation dans un endroit sec et frais ne nuit pas.

La date de péremption est mentionnée sur l'emballage comme suit: EX: mois - année. La date de péremption correspond toujours au premier jour du mois indiqué. Ces produits ne doivent plus être administrés après la date de péremption.

A conserver hors de portée des enfants.

**Délivrance:** Sur prescription médicale.

**Dernière mise à jour de la notice:** 10.01.2000.

Prix: 1 flac. 200 mg sol. I.V.: 1.155 F. (Bh) (Ahf) / 1 flexibag 400 mg sol. I.V.: 1.750 (Bh)(Ahf) / 10 compr. 250 mg: 789 F. (B) / 20 compr. 500 mg: 1.885 F. (B) / 120 compr. 500 mg unit-dose: emb. clin. (Bh).

R/