

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIFLOX ® 200 mg/100 ml, solution pour perfusion en poche

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque poche de 100 ml de solution pour perfusion contient 200 mg de ciprofloxacine.

Teneur en glucose: chaque poche de 100 ml de solution pour perfusion contient 5 g de glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide, incolore à légèrement jaune.

Le pH de la solution pour perfusion est compris entre 3,6 et 4,5.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CIFLOX 200 mg/100 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif :
 - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Orchi-épididymite y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae*
- Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae*
Lorsque les infections de l'appareil génital citées ci-dessus sont suspectées ou confirmées à *Neisseria gonorrhoeae*, il est particulièrement important de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale de cette bactérie à la ciprofloxacine et de confirmer sa sensibilité à l'antibiotique par des tests microbiologiques.
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif

- Otite maligne externe
- Infections ostéoarticulaires
- Traitement des infections chez les patients neutropéniques
- Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire.

Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie dépend de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et du poids de l'enfant et de l'adolescent.

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique.

Après avoir initié le traitement par voie intraveineuse, un relais par voie orale sous forme de comprimés ou de suspension peut être envisagé selon le contexte clinique et l'avis du médecin. Il sera alors instauré dès que possible.

En cas d'atteinte sévère ou si le patient est dans l'incapacité d'avaler les comprimés (par ex. patients alimentés par sonde), il est recommandé de débiter le traitement par une administration intraveineuse de ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.

Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

Le traitement de certaines infections (par ex. infections gynécologiques hautes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du germe concerné.

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et des parties molles		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
Traitement ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Mucoviscidose	10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	6 mg/kg 3 fois/jour à 10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour pour un maximum de 400 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

Chez les patients âgés, la dose administrée sera fonction de la gravité de l'infection et de la clairance de la créatinine.

Insuffisance rénale et hépatique

Doses initiales et doses d'entretien recommandées chez les insuffisants rénaux :

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m ²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose intraveineuse [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	200-400 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	200-400 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	200-400 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	200-400 mg toutes les 24 h

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

La posologie chez l'enfant en insuffisance rénale et/ou hépatique n'a pas été étudiée.

Mode d'administration

La solution de CIFLOX 200 mg/100 ml, solution pour perfusion en poche doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

La ciprofloxacine doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est 60 minutes.

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de CIFLOX et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de CIFLOX. Une perfusion lente dans une grosse veine permettra de limiter la gêne ressentie par le patient et de réduire les risques d'irritation veineuse.

La solution pour perfusion peut être injectée soit directement soit après mélange avec d'autres solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram positif et anaérobies

La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections qui peuvent être dues à des germes à Gram positif ou anaérobies. Pour ce type d'infections, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.

Infections à streptocoques (y compris à *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.

Infections de l'appareil génital

Les orchio-épididymites et infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié, sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours d'antibiotique, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections intra-abdominales

Les données sur l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections post-opératoires intra-abdominales sont limitées.

Diarrhée du voyageur

Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance du germe en cause à la ciprofloxacine dans les pays visités.

Infections ostéoarticulaires

La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique en fonction des résultats microbiologiques.

Maladie du charbon

L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in-vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Chez l'enfant et l'adolescent

L'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par la ciprofloxacine devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent.

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

Des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques. L'expérience chez les enfants âgés de 1 à 5 ans est plus limitée.

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats des examens microbiologiques. Des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques.

Autres infections sévères spécifiques

Autres infections sévères, en accord avec les recommandations officielles, ou après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques lorsque les autres traitements ne peuvent pas être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque les résultats bactériologiques le justifient.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans ces infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut, n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculo-squelettique

De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport risques/bénéfices, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.

Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

Photosensibilité

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (voir rubrique 4.8).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante, pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Système rénal et urinaire

Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine ont été signalés (voir rubrique 4.8). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être correctement hydratés et toute alcalinité excessive des urines doit être évitée.

Système hépatobiliaire

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels que anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), le traitement doit être interrompu.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Résistance

L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.

Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas*.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de méthotrexate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Interactions avec les tests de laboratoire

L'activité *in-vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* peut rendre faussement négatifs les tests bactériologiques des patients traités par la ciprofloxacine.

Réactions au site d'injection

Des réactions locales au site d'injection ont été rapportées lors de l'administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes lorsque la durée de la perfusion est inférieure ou égale à 30 minutes. Elles peuvent se manifester par des réactions cutanées locales disparaissant rapidement à l'issue de la perfusion. L'utilisation ultérieure d'administrations intraveineuses n'est pas contre-indiquée, à moins que les réactions se reproduisent ou s'aggravent.

Présence de glucose

La solution pour perfusion de CIFLOX 200 mg/100 ml, solution pour perfusion en poche contient 5 g de glucose pour 100 ml de solution, dont il faut tenir compte chez les patients diabétiques. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

Le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine accroît la concentration sérique de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7, extrêmes : 4 à 21 ; augmentation de l'aire sous la courbe : d'un facteur 10, extrêmes : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.

Méthotrexate

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque majoré de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Théophylline

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline, qui rarement mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

Lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation de la concentration sérique de ces dérivés xanthiques a été rapportée.

Phénytoïne

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité de l'anticoagulant oral a été mise en évidence chez un grand nombre de patients sous antibiotiques, y compris les fluoroquinolones. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part des fluoroquinolones dans l'augmentation de l'INR (rapport international normalisé). Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral.

Ropinirole

Un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une augmentation de la C_{max} et de l'AUC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

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

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées, les diarrhées, les vomissements, les élévations transitoires des transaminases, les éruptions cutanées et les réactions au site d'injection et de perfusion.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de CIFLOX (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par fréquences. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire (mettant en jeu le	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				pronostic vital)	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique Œdème allergique/œdème de Quincke	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4). Réaction de type maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice / agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
Affections vasculaires			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		bilirubine	Hépatite	hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Cédèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les patients recevant le traitement par voie intraveineuse ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué :

Fréquent	Vomissements, élévation transitoire des transaminases, éruption cutanée
Peu fréquent	Thrombocytopénie, thrombocytémie, confusion et désorientation, hallucinations, paresthésie et dysesthésie, crises convulsives, vertige, troubles de la vision, surdité, tachycardie, vasodilatation, hypotension, insuffisance hépatique transitoire, ictère cholestatique, insuffisance rénale,

	œdèmes
Rare	Pancytopenie, aplasie médullaire, choc anaphylactique, réactions psychotiques, migraine, troubles olfactifs, altération de l'audition, vascularite, pancréatite, nécrose hépatique, pétéchies, rupture des tendons

Chez l'enfant

L'incidence des arthropathies mentionnée ci-dessus fait référence aux données recueillies lors des études chez l'adulte. Chez l'enfant, les arthropathies sont signalées de façon fréquente (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.

Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.

En plus des mesures d'urgence standard, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10 %).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolone, code ATC : J01MA02

Mécanisme d'action :

La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Rapport PK/PD :

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.

Mécanisme de résistance :

La résistance *in-vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de

cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in-vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.

Une résistance plasmidique codée par les gènes *qnr* a été observée.

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

1. *Staphylococcus* spp. – les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine (voir rubrique 4.4 pour les streptocoques)

<u>ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>
Aérobies à Gram positif <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Aérobies à Gram négatif <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
Anaérobies <i>Mobiluncus</i>
Autres <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u> RESISTANCE ACQUISE > 10%
Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)

Aérobies à Gram négatif

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺*

Campylobacter spp.⁺*

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaérobies

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
Anaérobies	
A l'exception de celles listées ci-dessus	
Autres	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
*	L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
+	Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE
(\$)	Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise
(1)	Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2)	Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, la concentration sérique maximale moyenne est atteinte à la fin de la perfusion. La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est linéaire jusqu'à une dose de 400 mg administrée par voie intraveineuse.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques résultant d'un traitement intraveineux administré en deux fois par jour et trois fois par jour, n'a fait apparaître aucun signe d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.

Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures, permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

Une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures et une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures sont bioéquivalentes en termes d'AUC.

La C_{max} obtenue avec 400 mg administrés en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures a été similaire à celle observée pour une dose orale de 750 mg.

Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures et une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures sont équivalentes en termes d'AUC.

Distribution

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %) et la ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée. Le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des iso-enzymes 1A2 du CYP450.

Élimination

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale.

	Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)	
	Administration par voie intraveineuse	
	Urine	Fécès
Ciprofloxacine	61,5	15,2
Métabolites (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance totale entre 480 et 600 ml/kg/h. La ciprofloxacine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demi-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h.

La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement due à une sécrétion intestinale et au métabolisme. 1 % de la dose est excrétée par voie biliaire. Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées.

Chez l'enfant

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Une étude menée chez l'enfant a montré que la Cmax et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la Cmax et de l'AUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).

Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la Cmax a été de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/l (intervalle : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'AUC ont été respectivement de 17,4 mg.h/l (intervalle : 11,8-32,0 mg.h/l) et de 16,5 mg.h/l (intervalle : 11,0-23,8 mg.h/l) dans ces mêmes groupes d'âge.

Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celles rapportées chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population d'enfants atteints de diverses infections, la demi-vie prédictive moyenne chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension buvable est comprise entre 50 et 80 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Les données de photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Solution d'acide lactique à 20 %, glucose monohydraté, acide chlorhydrique concentré, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés en section 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

La stabilité physico-chimique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pour 24 heures à température ambiante (15°C à 25°C). D'un point de vue microbiologique, même si la méthode d'ouverture et de mélange à d'autres médicaments prévient tout risque de contamination, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et le temps de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le suremballage, à l'abri de la lumière. Ne pas mettre la poche au réfrigérateur, ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poche de 100 ml en polyoléfine munie d'un connecteur en polyoléfine, conditionnées dans un suremballage en Aluminium/PET/PP.

Présentations : 1, 5, 10 ou 12 poches en polyoléfine contenant chacune 100 ml de solution pour perfusion.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution pour perfusion de ciprofloxacine est compatible avec la solution de Ringer, la solution de glucose 10 %, la solution de fructose 5% et la solution de chlorure de sodium isotonique.

A usage unique.

La solution pour perfusion étant sensible à la lumière, les poches de perfusion devront être sorties de leur suremballage juste avant utilisation.

A basse température, un précipité peut se former qui se redissout à température ambiante (15°C-25°C).

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

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

BAYER SANTE
220 avenue de la Recherche
59120 LOOS

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

572 817-2 ou 34009 572 817 2 4 : 100 ml en poche (polyoléfine) ; boîte de 1
579 154-9 ou 34009 579 154 9 0 : 100 ml en poche (polyoléfine) ; boîte de 5
579 155-5 ou 34009 579 155 5 1 : 100 ml en poche (polyoléfine) ; boîte de 10
579 156-1 ou 34009 579 156 1 2 : 100 ml en poche (polyoléfine) ; boîte de 12

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

11 avril 1997 / 31 janvier 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

26 Avril 2011

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

V01/11

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com