

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciproxine 50 mg/ml granulés et solvant pour suspension buvable

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de suspension après reconstitution (1 cuillère-mesure) contiennent 250 mg de ciprofloxacine.  
2,5 ml de suspension après reconstitution (1/2 cuillère-mesure) contiennent 125 mg de ciprofloxacine.

Excipient(s) à effet notoire : alcool benzylique, sucrose.  
Une cuillère-mesure (5 ml de suspension) contient environ 1,4 g de sucrose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés et solvant pour suspension buvable.

Aspect avant reconstitution :

Granulés : blancs à légèrement jaunâtres

Solvant : suspension blanche à légèrement jaunâtre

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ciproxine 50 mg/ml suspension buvable est indiqué 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
  - exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, Ciproxine doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
  - 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
  - Cystite aiguë non compliquée. Dans cystite aiguë non compliquée, Ciproxine doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Pyélonéphrite aiguë
- Infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite bactérienne
- Infections de l'appareil génital
  - urétrite et cervicite gonococciques lorsqu'elles sont dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - orchi-épididymite, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée dans le traitement des aplasies fébriles lorsque la fièvre est suspectée d'être d'origine bactérienne.

#### Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë
- 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**

### Posologie

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.

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

<b>Indications</b>		<b>Dose quotidienne en mg</b>	<b>Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)</b>	<b>Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)</b>
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	15 ml 2 fois/jour (3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Cystite aiguë non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 10 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
		Chez les femmes non ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée correspondant à 10 ml en dose unique = 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique		
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite aiguë	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois par jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois par jour)	7 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite bactérienne	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite à gonococciques dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles	500 mg en dose unique	10 ml en dose unique correspondant à 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
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	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 à 14 jours
Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au max. 3 mois
Aplasies fébriles lorsque la fièvre est		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour	Le traitement doit

<b>Indications</b>	<b>Dose quotidienne en mg</b>	<b>Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)</b>	<b>Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)</b>
suspectée d'être d'origine bactérienne. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		(2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg en dose unique	10 ml en dose unique correspondant à 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Population pédiatrique

<b>Indications</b>	<b>Dose quotidienne en mg et en ml</b>	<b>Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)</b>
	Pour les recommandations pratiques au sujet du nombre de cuillères-mesure, veuillez-vous référer au Tableau A ci-dessous.	
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml pour chacune des 2 prises quotidiennes, pour la suspension dosée à 50 mg/ml	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0.2 ml/kg 2 fois/jour à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml pour chacune des 2 prises quotidiennes, pour la suspension dosée à 50 mg/ml	10 à 21 jours

Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. 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 avec un maximum de 500 mg par dose correspondant à 0,2 ml/kg 2 fois/jour à 0,3 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 10 ml pour chacune des 2 prises quotidiennes, pour la suspension dosée à 50 mg/ml	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml pour chacune des 2 prises quotidiennes, pour la suspension dosée à 50 mg/ml	Selon le type d'infections

**Tableau A : suspension buvable à 50 mg/ml – Recommandations pratiques au sujet du nombre de cuillères-mesure à administrer 2 fois par jour (toutes les 12 heures)**

<b>Suspension buvable à 50 mg/ml</b>		
½ cuillère = 125 mg ; 1 cuillère = 250 mg ; 1 cuillère + ½ cuillère = 375 mg ; 2 cuillères = 500 mg ; 2 cuillères + ½ cuillère = 625 mg ; 3 cuillères = 750 mg (dose max.)		
<b>Poids corporel (kg)</b>	<b>Recommandation pratique pour chacune des 2 prises quotidiennes de Ciprofloxacine suspension buvable, en fonction de la dose recommandée en mg/kg de poids corporel et des indications, reprises ci-dessus</b>	
	<b>10 mg/kg</b>	<b>20 mg/kg</b>
9-10 kg	½ cuillère	1 cuillère*
11-15 kg	½ cuillère	1 cuillère
16-20 kg	1 cuillère	1 cuillère + ½ cuillère
21-25 kg	1 cuillère	2 cuillères
26-28 kg	1 cuillère	2 cuillères + ½ cuillère
29-31 kg	1 cuillère + ½ cuillère	2 cuillères + ½ cuillère
32-40 kg	1 cuillère + ½ cuillère	3 cuillères
41-51 kg	2 cuillères	3 cuillères
52-61 kg	2 cuillères + ½ cuillère	3 cuillères
62 kg et plus	3 cuillères	3 cuillères
* L'administration du nombre de cuillères-mesure donne une dose réelle supérieure de plus de 20 % à la dose maximale recommandée par kg de poids corporel		

### Chez le patient âgé

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

### Patients avec insuffisance rénale et hépatique

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

<b>Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Créatinine sérique [μmol/l]</b>	<b>Dose orale [mg]</b>
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 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 suspension buvable peut être prise indépendamment des repas.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise immédiatement ou au plus tard 6 heures avant la prochaine dose prévue. S'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi comme prescrit avec la prochaine dose prévue. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

Si le médicament est pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. La suspension buvable de ciprofloxacine peut être prise au cours d'un repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, elle ne doit pas être administrée en même temps que des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) lorsque ces produits ou boissons sont pris seuls en dehors des repas. Par conséquent, la suspension buvable de ciprofloxacine doit être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après la consommation de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux, lorsque ces produits et boissons sont pris seuls en dehors des repas, tel que recommandé pour les médicaments contenant du calcium (voir rubrique 4.5 Aliments et boissons).

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

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### Aspect du produit reconstitué :

Le produit reconstitué est une suspension de couleur blanche à légèrement jaunâtre ayant un arôme fraise. Il peut arriver que la suspension contienne des gouttelettes jaune orangé et des agglomérats.

½ cuillère-mesure (environ 2,5 ml de suspension) contient environ 125 mg de ciprofloxacine.

1 cuillère-mesure (environ 5,0 ml de suspension) contient environ 250 mg de ciprofloxacine.

Utiliser toujours la cuillère-mesure graduée afin d'obtenir la dose de suspension à administrer. Rien ne doit être ajouté à la suspension de ciprofloxacine finale ainsi reconstituée.

### 4.3 Contre-indications

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

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

L'utilisation de ciprofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par ciprofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

#### 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 urétrites et cervicites gonococciques, les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

La ciprofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) 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 de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

#### Infections urinaires

Le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* (bactérie la plus fréquemment isolée dans les infections urinaires) aux fluoroquinolones varie au sein de l'Union Européenne. Il est recommandé aux prescripteurs de prendre en compte la prévalence locale de la résistance des souches d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, qui peut être utilisée dans la cystite non compliquée chez les femmes non-ménopausées, ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance des souches d'*Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

### 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.

### Population pédiatrique

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 (voir rubrique 4.8).

### *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.

#### Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par ciprofloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.

#### Tendinite et rupture des tendons

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 des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par ciprofloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.

#### Patients atteints de myasthénie

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie, parce que les symptômes peuvent être exacerbés (voir rubrique 4.8).

#### Anévrisme et dissection aortiques, et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection aortiques, en particulier chez les personnes âgées, ainsi que de régurgitation de la valve aortique et la valve mitrale après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en

cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un oedème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

#### Troubles de la vision

En cas de survenue de troubles de la vision ou de toute autre manifestation oculaire, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement.

#### 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).

#### Crises convulsives

La ciprofloxacine comme les autres quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas de crises comitiales ont été rapportés. 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).

#### Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par ciprofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

#### Manifestations psychiatriques

Des manifestations psychiatriques peuvent survenir après une première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées suicidaires aboutissant à une tentative de suicide ou à un suicide. Si une dépression, des réactions psychotiques, des pensées ou

un comportement liés au suicide apparaissent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

### Troubles cardiaques

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un allongement congénital de l'intervalle QT,
- l'utilisation concomitante de médicaments pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT (par exemple les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques)
- des troubles électrolytiques (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie)
- une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie)

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent donc être utilisées avec précaution chez ces populations de patients.

(Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

### Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients diabétiques âgés recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie.

### 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.

### Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Un ajustement posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme indiqué en rubrique 4.2, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables due à une accumulation de ciprofloxacine.

### 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, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). 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). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.

### 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 ciprofloxacine.

### Information sur les excipients

#### Alcool benzylique

Ce médicament contient 19,6 mg d'alcool benzylique par flacon, équivalent à 19,6 mg/100 ml.

L'alcool benzylique peut provoquer des réactions allergiques.

L'alcool benzylique a été associé à un risque d'effets secondaires graves, y compris des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation ») chez les jeunes enfants et les nouveau-nés. Par conséquent, chez les jeunes enfants (moins de 3 ans), Ciproxine 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable ne doit pas être utilisé pendant plus d'une semaine. De plus, en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique), de grandes quantités d'alcool benzylique ne doivent être administrées qu'avec prudence et en cas de nécessité uniquement, en particulier chez les personnes atteintes d'insuffisance hépatique, et est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

### Présence de sucrose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre Ciproxine 50 mg/ml. La suspension de Ciproxine 50 mg/ml contient 1,4 g de sucrose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète. Ciproxine 50 mg/ml peut être nocif pour les dents.

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

### Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

#### Médicaments pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT

La ciprofloxacine, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments pouvant provoquer un allongement de l'intervalle QT (par exemple les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

#### Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

#### Aliments et boissons

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale). Par conséquent, la suspension buvable de ciprofloxacine peut être prise pendant des repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, l'administration de la suspension buvable de ciprofloxacine en même temps que des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des boissons enrichies en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) lorsque ces produits ou boissons sont pris seuls en dehors des repas, peut réduire l'absorption du médicament.

L'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux seuls en dehors des repas en même temps que la suspension buvable ciprofloxacine doit ainsi être évitée, et la suspension buvable de ciprofloxacine doit être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après la consommation de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux lorsque ces produits et boissons sont pris seuls en dehors des repas, tel que recommandé pour les médicaments contenant du calcium (voir rubrique 4.2 et paragraphe ci-dessus Formation de complexes par chélation).

#### 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.

#### Métoclopramide

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution de la Tmax de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.

#### Oméprazole

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole conduit à une diminution légère de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe 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.

#### Ciclosporine

Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.

#### Antivitamines K

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR (« *International Normalized Ratio* »). L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, le phenprocoumon, le fluindione).

#### Duloxétine

*Dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (voir rubrique 4.4).*

#### 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).

#### Lidocaïne

Il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne intraveineuse de 22%. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.

#### 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).

#### Sildénafil

La  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit être faite avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.

#### Agomélatine

Dans les études cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, qui est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP450 1A2, inhibe sensiblement la métabolisation de l'agomélatine, entraînant une augmentation de l'exposition à l'agomélatine d'un facteur 60. En dépit de l'absence de données cliniques quant à une éventuelle interaction avec la ciprofloxacine, qui est un inhibiteur modéré du CYP450 1A2, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (voir 'Cytochrome P450' sous la rubrique 4.4).

#### Zolpidem

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter les taux sanguins de zolpidem ; l'association est donc déconseillée.

### **4.6 Fertilité 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).

De plus, ce médicament contient de l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler dans l'organisme et présenter un risque de toxicité pour le fœtus (voir rubrique 4.4).

Par conséquent, il est déconseillé d'utiliser Ciproxine 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable pendant la grossesse.

#### Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, basé sur les données chez l'animal, et parce que ce médicament contient également de l'alcool benzylique, qui peut s'accumuler et que le risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu, Ciproxine 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable est déconseillé 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 et les diarrhées.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de Ciproxine (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.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ≥ 1/100 à < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ≥ 1/1000 à < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10000 à < 1/1000	<b>Très rare</b> < 1/10000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>		Surinfections mycotiques			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital)	
<b>Affections du système immunitaire</b>			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	

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ≥ 1/100 à < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ≥ 1/1000 à < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10000 à < 1/1000	<b>Très rare</b> < 1/10000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
<b>Troubles endocriniens</b>					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir section 4.4)		coma hypoglycémique (voir section 4.4)
<b>Affections psychiatriques*</b>		Hyperactivité psychomotrice/agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4.)	Manie, incluant hypomanie
<b>Affections du système nerveux*</b>		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (incluant des crises comitiales) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudo-tumor cerebri	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires*</b>			Troubles de la vision (par exemple diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
<b>Affections cardiaques**</b>			Tachycardie		Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportés)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ≥ 1/100 à < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ≥ 1/1000 à < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10000 à < 1/1000	<b>Très rare</b> < 1/10000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
					majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9)
<b>Affections vasculaires**</b>			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG)

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ≥ 1/100 à < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ≥ 1/1000 à < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10000 à < 1/1000	<b>Très rare</b> < 1/10000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</b>		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)	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulointerstitielle		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>		Asthénie Fièvre	Cedèmes Sudation (hyperhidrose)		
<b>Investigations</b>		Élévation des phosphatases alcalines	Élévation de l'amylasémie		Augmentation de l'International Normalised Ratio (chez les patients traités par des antivitamines K)

\* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples

(notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

\*\* Des cas d'anévrisme et de dissection aortiques, parfois compliqués par une rupture (y compris fatale), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été signalés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

#### Population pédiatrique

L'incidence des arthropathies (arthralgie, arthrite) 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).

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

#### **Belgique:**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles Madou

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **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, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, 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. Les anti-acides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance de l'ECG doit être mise en place car un allongement de l'intervalle QT est possible.

## 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.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la 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	$S \leq 0,25$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1$ mg/l	$R > 1$ mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125$ mg/l	$R > 0,125$ mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,06$ mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03$ mg/l	$R > 0,03$ mg/l
Concentrations critiques non liées	$S \leq 0,25$ mg/l	$R > 0,5$ mg/l

aux espèces*		
<p>1. <i>Staphylococcus</i> spp. – les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.</p> <p>* 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.</p>		

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)

<b>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</b>
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <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>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES</b>
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>+</sup>

<p><i>Burkholderia cepacia</i><sup>+</sup>*</p> <p><i>Campylobacter</i> spp.<sup>+</sup>*</p> <p><i>Citrobacter freundii</i>*</p> <p><i>Enterobacter aerogenes</i></p> <p><i>Enterobacter cloacae</i>*</p> <p><i>Escherichia coli</i>*</p> <p><i>Klebsiella oxytoca</i></p> <p><i>Klebsiella pneumoniae</i>*</p> <p><i>Morganella morganii</i>*</p> <p><i>Neisseria gonorrhoeae</i>*</p> <p><i>Proteus mirabilis</i>*</p> <p><i>Proteus vulgaris</i>*</p> <p><i>Providencia</i> spp.</p> <p><i>Pseudomonas aeruginosa</i>*</p> <p><i>Pseudomonas fluorescens</i></p> <p><i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaérobies</u></p> <p><i>Peptostreptococcus</i> spp.</p> <p><i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>ESPECES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</b></p>
<p><u>Aérobies à Gram positif</u></p> <p><i>Actinomyces</i></p> <p><i>Enterococcus faecium</i></p> <p><i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aérobies à Gram négatif</u></p> <p><i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaérobies</u></p> <p>A l'exception de celles listées ci-dessus</p>
<p><u>Autres</u></p> <p><i>Mycoplasma genitalium</i></p> <p><i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.</p> <p>+ Taux de résistance <math>\geq 50</math> % dans un ou plusieurs pays de l'UE</p> <p>(§) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise</p> <p>(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.</p> <p>(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</p>

20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et importante, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise.

Après administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales ( $C_{max}$ ) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80%.

Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine 50 mg/ml et 100 mg/ml suspensions buvables sont similaires à celles des comprimés.

### Distribution

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30%). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et 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 et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

### Biotransformation

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthyléciprofloxacine (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 isoenzymes 1A2 du CYP450.

### Élimination

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)	Administration par voie orale	
	Urine	Fécès
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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.

### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Une étude menée chez l'enfant a montré que la  $C_{max}$  et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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**

#### Granulés :

Hypromellose,

Stéarate de magnésium,

Dispersion de polyacrylate à 30%,

Polysorbate 20,

Povidone.

Solvant :

Lécithine de soja,  
Triglycérides à chaîne moyenne,  
Arôme fraise (contient de l'alcool benzylique),  
Sucrose,  
Eau purifiée.

## **6.2 Incompatibilités**

Aucun ajout ne doit être effectué à la suspension finale reconstituée de ciprofloxacine.

## **6.3 Durée de conservation**

Durée de conservation avant reconstitution

2 ans

Durée de conservation de la suspension buvable reconstituée

14 jours

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Granulés

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Solvant

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C, en évitant de le retourner. Ne pas congeler.

Occasionnellement, un léger film de couleur jaune peut être observé à la surface de la suspension. Ceci n'altère en rien la qualité pharmaceutique du produit.

Après reconstitution de la suspension buvable, ce médicament doit être utilisé dans les 14 jours et peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) ou à une température ne dépassant pas 30°C. Au-delà de ce délai, la suspension ne devra plus être utilisée. Ne pas congeler la suspension reconstituée.

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

Granulés

Flacon en verre brun de type III de 30 ml muni d'un bouchon à vis PP/PE blanc opaque avec sécurité enfant.

Solvant

Flacon PEHD blanc de 150 ml muni d'un bouchon à vis inviolable (PP) avec sécurité enfant.

Cuillère-mesure

Cuillère-mesure (PE) bleue graduée de 5 ml.

Présentations

Boîte comprenant un flacon en verre brun contenant 7,95 g de granulés, un flacon (PEHD) blanc

contenant 93 ml de solvant ainsi qu'une cuillère-mesure graduée en plastique de couleur bleue.

Boîte comprenant deux flacons en verre brun contenant chacun 7,95 g de granulés, deux flacons (PEHD) blancs contenant chacun 93 ml de solvant ainsi que deux cuillères-mesure graduées en plastique de couleur bleue.

Boîte comprenant cinq flacons en verre brun contenant chacun 7,95 g de granulés, cinq flacons (PEHD) blancs contenant chacun 93 ml de solvant ainsi que cinq cuillères-mesure graduées en plastique de couleur bleue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

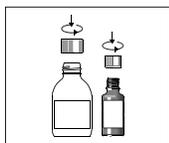
## 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le petit flacon brun contient la substance active sous forme de granulés et le grand flacon blanc contient le solvant.

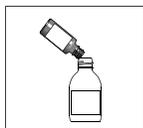


### Reconstitution

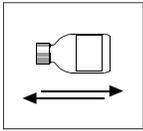
- Ouvrir les deux flacons. Bouchon sécurité enfant : Faire tourner le bouchon vers la gauche tout en le maintenant enfoncé, conformément aux instructions.



- Verser le contenu du flacon brun (granulés) complètement dans le grand flacon blanc contenant le solvant pour la suspension. N'ajoutez pas d'eau dans la suspension !



- Refermer convenablement le grand flacon blanc en suivant les instructions figurant sur le bouchon et agiter vigoureusement pendant 15 secondes environ. La suspension est à présent prête à l'emploi.



#### Prise de la suspension reconstituée

Prendre la quantité de suspension prescrite avec la cuillère-mesure.

Ne pas mâcher les granulés présents dans la suspension mais simplement les avaler. Il est possible de boire ensuite un verre d'eau. Refermer le flacon correctement après utilisation en suivant les instructions figurant sur le bouchon. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours si elle est conservée au réfrigérateur (2° C - 8° C) ou à une température inférieure à 30°C. Une fois le traitement terminé, elle ne doit pas être réutilisée. **Avant chaque utilisation, agiter vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ.**

Sur la cuillère-mesure graduée, la graduation 1/2 correspond à un volume de 2,6 ml contenant 2,5 ml de la suspension finale prête à l'emploi et la graduation 1/1 correspond à un volume de 5,2 ml contenant 5,0 ml de la suspension finale prête à l'emploi.

La cuillère-mesure graduée doit être utilisée pour prendre la quantité prescrite de Ciproxine 50 mg/ml granulés et solution pour suspension buvable.

Après utilisation, la cuillère-mesure graduée doit être lavée à l'eau courante additionnée de liquide vaisselle, rincée à l'eau et séchée soigneusement au moyen d'une serviette en papier propre. La cuillère doit être rangée dans la boîte en carton, avec le flacon de Ciproxine 50 mg/ml suspension buvable.

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

Bayer SA-NV  
Jan Mommaertslaan 14  
B-1831 Diegem (Machelen)

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

BE213507

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

Date de première autorisation : 13 Juin 2000  
Date de dernier renouvellement : 5 Juillet 2012

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

03/2023