1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacine AB 250 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine AB 500 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine AB 750 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine).
Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine).
Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ciprofloxacine AB 250 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds (diamètre de 11,1 mm), avec une barre de cassure sur une face et portant les mentions « F » et « 23 » gravées sur l'autre face, avec une barre de cassure entre ces deux inscriptions. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ciprofloxacine AB 500 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsule, avec une barre de cassure sur une face et portant la mention « F22 » gravée sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales. La dimension du comprimé est de 18,2 mm x 8,1 mm.

Ciprofloxacine AB 750 mg comprimés pelliculés
Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsules, portant la mention « C » sur une face et « 93 » sur l'autre face. La dimension du comprimé est de 22,3 mm x 8,2 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés pelliculés de Ciprofloxacine AB sont indiqués 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 à la ciprofloxacine avant d'instaurer le traitement.

Adultes
- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
  - pneumonie
  - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier si elle est due à des bactéries à Gram négatif
- Pyélonéphrite aiguë

- Infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite bactérienne
- Infections des voies urinaires
- Infections de l'appareil génital
  - Urétrite et cervicite gonococciques lorsqu'elles sont dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - Orchi-épididymite, y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - Infections génitales hautes, y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous dues à des bactéries à Gram négatif
- Otite maligne externe
- Infections ostéo-articulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Ciprofloxacine peut être utilisé pour le traitement des patients neutropéniques présentant une fièvre suspectée d'être provoquée par une infection bactérienne.

Ciprofloxacine AB ne doit être utilisée que dans les cas d'**exacerbation de maladie pulmonaire obstructive chronique**, s'il n'est pas jugé approprié d'utiliser d'autres agents antibactériens communément recommandés pour le traitement de ces infections.

En cas de **cystite aiguë non compliquée**, Ciprofloxacine AB ne doit être utilisé que s'il est jugé inapproprié d'utiliser d'autres agents antibactériens communément recommandés pour le traitement de ces infections.

Enfants et adolescents
- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez des patients atteints de mucoviscidose
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite aiguë
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

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

Le traitement doit 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).

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de l'indication, de la sévérité et du siège de l'infection, de la sensibilité à la ciprofloxacine du/des pathogène(s) responsable(s), de la fonction rénale du patient et, chez l'enfant et l'adolescent, du poids corporel.

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

Le traitement des infections dues à certaines bactéries (p. 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 (p. ex. infections génitales hautes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéo-articulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction de l'agent pathogène concerné.

Adultes

Indications		**Dose quotidienne en mg**	**Durée totale du traitement (incluant potentiellement un traitement parentéral initial par la ciprofloxacine)**
Infections des voies respiratoires inférieures		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg deux fois par jour	28 jours à 3 mois
Infections des voies urinaires (voir rubrique 4.4)	Cystite aiguë non compliquée	250 mg deux fois par jour à 500 mg deux fois par jour	3 jours
		Chez les femmes non ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite aiguë	500 mg deux fois par jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	Au moins 10 jours, peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (notamment en présence d'abcès)
	Prostatite bactérienne	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	2 à 4 semaines (aiguë), jusqu'à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite infections génitales hautes y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	Au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues à des agents pathogènes bactériens tels que *Shigella spp.* autres que *Shigella dysenteriae* de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg deux fois par jour	1 jour
	Diarrhées dues à des	500 mg deux fois par jour	5 jours

Indications		**Dose quotidienne en mg**	**Durée totale du traitement (incluant potentiellement un traitement parentéral initial par la ciprofloxacine)**
	Shigella dysenteriae de type 1		
	Diarrhées dues à *Vibrio cholerae*	500 mg deux fois par jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg deux fois par jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	5 à 14 jours
Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours
Infections ostéo-articulaires		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	3 mois maximum
Aplasies fébriles lorsque la fièvre est suspectée d'être d'origine bactérienne. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie.
Prophylaxie des infections invasives dues à *Neisseria meningitides*		500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon par inhalation : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement par voie orale si le contexte clinique le justifie L'administration du médicament doit commencer dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		500 mg deux fois par jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*

Population pédiatrique

Indications	**Dose quotidienne en mg**	**Durée totale du traitement (incluant potentiellement un traitement parentéral initial par la ciprofloxacine)**
Mucoviscidose	20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, avec un maximum de 750 mg par dose.	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg de poids corporel deux fois par jour à 20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour avec un maximum de 750 mg par dose.	10 à 21 jours
Maladie du charbon par inhalation, prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir	10 mg/kg de poids corporel deux fois par jour à 15 mg/kg de poids corporel deux fois par jour avec un maximum de 500 mg par dose.	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (incluant potentiellement un traitement parentéral initial par la ciprofloxacine)
un traitement par voie orale, si le contexte clinique le justifie. L'administration du médicament doit commencer le plus tôt possible après suspicion ou confirmation de l'exposition.		
Autres infections sévères	20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour, avec un maximum de 750 mg par dose.	Selon le type d'infections

Patients âgés

Chez les patients âgés, la dose administrée dépendra de la sévérité de l'infection et de la clairance de la créatinine du patient.

Patients avec insuffisance rénale et hépatique

Doses initiales et doses d'entretien recommandées chez les patients atteints d'insuffisance rénale :

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [µmol/l]	Dose orale [mg]
> 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 patients présentant une altération de la fonction hépatique.

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

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, sans être croqués. Ils peuvent être pris indépendamment des repas. S'ils sont ingérés à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. Les comprimés de ciprofloxacine peuvent être pris au cours d'un repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, ils ne doivent pas être administrés 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.

Par conséquent, les comprimés de ciprofloxacine doivent être administrés 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 produits laitiers).

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

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.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à d'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 la ciprofloxacine doit être évitée chez les patients ayant déjà présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation de produits contenant de la quinolone ou de la fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement à la ciprofloxacine chez ces patients ne doit être instauré qu'en l'absence d'autres options de traitement et après une évaluation minutieuse des avantages et des risques (voir également rubrique 4.3).

Effets indésirables graves, persistants, invalidants et potentiellement irréversibles
De très rares cas de réactions indésirables graves à un médicament affectant différents systèmes, parfois multiples (organes musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels) prolongés (plusieurs mois ou années), potentiellement irréversibles, ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, quel que soit leur âge et facteurs de risque préexistants. La ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue dès les premiers signes ou symptômes de tout effet indésirable grave et il est recommandé aux patients de contacter leur prescripteur.

Infections sévères et infections mixtes par des agents pathogènes à Gram positif et anaérobies
La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections pouvant être dues à des agents pathogènes 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 orchi-épididymites et infections génitales hautes peuvent être dues à des isolats 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'un *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour les orchi-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisage uniquement en association avec un autre antibiotique approprie (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 quinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, qui peut être utilise 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 fluoroquinolones est en augmentation.

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

Diarrhée du voyageur
Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance à la ciprofloxacine du pathogène concerné dans les pays visités.

Infections ostéo-articulaires
La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre agent antimicrobien en fonction des résultats microbiologiques.

Maladie du charbon par inhalation
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 traitant 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 respecter les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par ciprofloxacine devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères chez l'enfant et 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 sur l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : 349, âge moyen = 6,2 ans ; intervalle = 1 à 17 ans) ont révélé que l'incidence des arthropathies suspectées d'être associées à la prise du médicament (diagnostic établi sur la base des signes et symptômes cliniques articulaires) était de 7,2 % et 4,6 % au Jour +42 sous ciprofloxacine et comparateurs, respectivement. Au bout de 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 associées à la prise du médicament ne différait pas de façon statistiquement significative d'un groupe à l'autre. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables au niveau des articulations et/ou des tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après une évaluation approfondie 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 thérapeutique 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 d'autres traitements ne peuvent pas être utilisés ; 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 une évaluation approfondie du rapport bénéfices/risques lorsque d'autres traitements ne peuvent pas être utilisés, ou

après échec du traitement conventionnel et lorsque les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans les infections sévères spécifiques autres que celles mentionnées plus haut n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques et l'expérience clinique est limitée dans ce domaine. 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 déjà survenir après l'administration d'une seule dose (voir rubrique 4.8) et peuvent menacer le pronostic vital. Si ces réactions surviennent, la ciprofloxacine doit être interrompu et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires
Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Le syndrome de Kounis est défini comme un ensemble de symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou hypersensible associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Tendinite et rupture du tendon
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 toutefois, après isolement du microorganisme responsable et évaluation du rapport risques/bénéfices, la ciprofloxacine pourra être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après l'échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine.

Une tendinite et une rupture du tendon (surtout mais sans s'y limiter au tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dans les 48 heures suivant le début du traitement par quinolones et fluoroquinolones et ont été rapportées jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque de tendinite et de rupture du tendon est accru chez les patients âgés, les patients insuffisants rénaux, les patients transplantés d'organes solides et ceux traités simultanément avec des corticostéroïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticostéroïdes doit être évitée.

Au premier signe de tendinite (gonflement douloureux, inflammation, par exemple), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu et un traitement alternatif doit être envisagé. Le ou les membres affectés doivent être traités de manière appropriée (immobilisation, par exemple). Les corticostéroïdes 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 exacerbes (voir rubrique 4.8).

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 épileptogène. Des cas de crises comitiales ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles du SNC pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

Manifestations psychiatriques
Des réactions psychiatriques peuvent survenir dès la 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 comportements suicidaires se manifestent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Neuropathie périphérique
Des cas de polyneuropathie sensorielle ou sensorimotrice entraînant une paresthésie, une hypesthésie, une dysesthésie ou une faiblesse ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones. Les patients sous traitement par la ciprofloxacine doivent être informés de la nécessité d'informer leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que douleur, brûlure, picotement, engourdissement ou faiblesse apparaissent afin de prévenir l'apparition d'un état potentiellement irréversible (voir rubrique 4.8).

Affections 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 antipéristaltiques 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 indique 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). En présence de tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (notamment 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 réactions hémolytiques ont été rapportées sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients, à moins que le bénéfice escompté du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue éventuelle d'une hémolyse.

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. Le risque de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine pourrait être particulièrement important en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues aux espèces *Staphylococcus* et *Pseudomonas*.

Cytochrome P450
La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (p. 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 patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue de détecter les signes cliniques d'un éventuel surdosage, et il pourrait s'avérer nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (p. 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 induire des résultats faux négatifs aux tests bactériologiques réalisés sur des échantillons prélevés chez des patients traités par ciprofloxacine.

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

Des études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrysme 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 exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behcet, 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 soudaines à l'abdomen, à la poitrine ou au dos, il est recommandé aux patients de consulter immédiatement un médecin au service des urgences.

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.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, soit essentiellement «sans sodium».

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

Effets d'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 (p. ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (p. ex. sévélamer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (p. ex. 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 préparations. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers
Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale). Par conséquent, les comprimés de ciprofloxacine peuvent être pris pendant des repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, l'administration des comprimés 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 les comprimés de ciprofloxacine doit ainsi être évitée et les comprimés de ciprofloxacine doivent être administrés 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 T_{max} 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 C_{max} et AUC de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur d'autres médicaments

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, entrainant 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' dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

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, intervalle : 4 à 21 ; augmentation de l'ASC : d'un facteur 10, intervalle : 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 entraîner une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et un risque accru 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 concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut induire une augmentation indésirable de la concentration sérique de théophylline. Il peut en résulter des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, menacent le pronostic vital ou s'avèrent fatals. Si une telle association est utilisée, les concentrations sériques de théophylline devront être contrôlées et la posologie de la théophylline sera réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine
Lors de l'administration concomitante 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 : il est donc recommandé de contrôler la concentration du médicament.

Ciclosporine
Une élévation transitoire de la concentration sérique de créatinine a été observée en cas d'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Par conséquent, il est nécessaire de contrôler fréquemment (deux fois par semaine) les taux sériques de créatinine chez ces patients.

Antivitamines K
L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient ; il est donc difficile d'évaluer 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'acenocoumarol, 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 a 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'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et immédiatement 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 l'administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de clozapine et de N-desméthylclozapine étaient augmentées de respectivement 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et immédiatement après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Sildénafil
La C_{max} et l'AUC 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.

Zolpidem

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

4.6 Fertilité, grossesse et l'allaitement

Grossesse
Les données disponibles concernant l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne mettent en évidence aucune toxicité associée à des malformations ni aucune toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. En cas d'exposition prénatale et d'exposition de jeunes animaux aux quinolones, des effets ont été observés sur le cartilage immature. Il n'est donc pas impossible que le médicament puisse endommager le cartilage articulaire de l'organisme immature ou du fœtus humain (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. Compte tenu du 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 altérer 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 la diarrhée.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ainsi que dans le cadre de la surveillance post-marketing de Ciprofloxacine AB (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par catégories de fréquence. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données relatives à l'administration orale et à l'administration intraveineuse de la ciprofloxacine.

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥1/100, < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000, < 1/100	**Rare** ≥ 1/10 000, < 1/1 000	**Très rare** < 1/10 000	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycosiques			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique, Agranulocytose Pancytopénie (menaçant le pronostic vital) Dépression médullaire (menaçant le pronostic vital)	

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥1/100, < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000, < 1/100	**Rare** ≥ 1/10 000, < 1/1 000	**Très rare** < 1/10 000	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections du système immunitaire			Réaction allergique Œdème allergique/e œdème de Quincke	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (menaçant le pronostic vital) (voir rubrique 4.4.) Réaction de type maladie sérique	
Troubles endocriniens					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie		Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice / agitation	Confusion et désorientation Réaction anxieuse 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 éventuellement évoluer vers des idées/pensées suicidaires et aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide (voir rubrique 4.4.)	Manie, hypomanie
Affections du système nerveux		Céphalées Etourdis-sements Trouble du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypoesthésie Tremblements Crises convulsives (y compris état de mal épileptique, voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Troubles de la coordination Troubles de la marche/démarche Troubles du nerf olfactif Hypertension Intracrânienne et pseudotumor cerebri	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires*			Troubles de la vision (par exemple diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe*			Acouphènes Perte auditive/altération de l'audition		
Affections			Tachycardie		Arythmie

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥1/100, < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000, < 1/100	**Rare** ≥ 1/10 000, < 1/1 000	**Très rare** < 1/10 000	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
cardiaques**					ventriculaire et torsades de pointes (rapportés 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) Syndrome de Kounis
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	Colite liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des taux de transaminases Élévation des taux de bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens- Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) Syndrome de	Pustulose Exanthematique Aigue Generalisee (PEAG), Réaction avec éosinophilie et symptômes systématiques

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥1/100, < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000, < 1/100	**Rare** ≥ 1/10 000, < 1/1 000	**Très rare** < 1/10 000	**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				Lyell (pouvant menacer le pronostic vital)	DRESS
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Douleurs musculosquelettiques (p. ex. douleurs dans les extrémités, dorsalgies, douleurs thoraciques) Arthralgies	Myalgies Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture tendineuse (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		Insuffisance rénale	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administra-tion*		Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des taux de phosphatase alcaline	Élévation des taux d'amylase		Augmentation de l'International Normalised Ratio (chez les patients traités par des antivitamines K)

* Très rares cas de réactions médicamenteuses graves prolongées (jusqu'à quelques mois ou quelques années), invalidantes et potentiellement irréversibles, affectant plusieurs classes de système et certains sens, parfois multiples, (y compris réactions telles que tendinite, rupture du tendon, arthralgie, douleur aux extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à une paresthésie et à une névralgie) ont été signalés en association avec l'utilisation du médicament, une fatigue, symptômes psychiatriques (y compris troubles du sommeil, anxiété, attaques de panique, dépression et idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, troubles de l'audition, de la vision, du goût et de l'odorat) ont été rapportées en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones dans certains cas, indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir section 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 mentionnée ci-dessus s'appuie sur des données recueillies lors des études menées 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 :

BE :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be

LU :
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

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, fatigue, 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 standards, 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, si nécessaire, d'acidifier l'urine afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les anti-acides contenants 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 %).

Un traitement symptomatique doit être utilisé en cas de surdosage. La surveillance ECG doit être effectuée en raison de la possibilité d'allonger l'intervalle QT.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, code ATC : J01MA02.

Mécanisme d'action :
En tant qu'agent antibactérien appartenant au groupe des fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède une activité bactéricide résultant de l'inhibition de la topoisomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topoisomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

Relations 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, ainsi que du rapport entre l'aire sous la courbe (ASC) et la CMI.

Mécanisme de résistance :
La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topoisomérase 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, tandis que 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 pompe d'efflux actif des substances peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction des propriétés physicochimiques des différentes substances actives de cette classe thérapeutique et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour chaque substance active. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés dans les isolats cliniques. Les mécanismes de résistance inactivant d'autres antibiotiques, tels que 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 de l'EUCAST :
Seuils des tests de sensibilité
Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la <DCI> et sont énumérés ci-dessous: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction du lieu géographique et au cours du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations locales en matière de résistance, surtout pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, on sollicitera un avis spécialisé lorsque l'utilité du médicament, dans certains types d'infections au moins, peut être mise en cause du fait du niveau de prévalence locale de la résistance.

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Micro-organismes aérobies à Gram positif *Bacillus anthracis* (1)
Micro-organismes aérobies à Gram négatif *Aeromonas* spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis*

Pasteurella spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp.* *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Micro-organismes anaérobies *Mobiluncus*
Autres micro-organismes *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
ESPECES PRESENTANT UNE RESISTANCE ACQUISE SUSCEPTIBLE DE POSER PROBLEME
Micro-organismes aérobies à Gram positif *Enterococcus faecalis* ($) *Staphylococcus* spp. *(2)
Micro-organismes aérobies à Gram négatif *Acinetobacter baumannii*+ *Burkholderia cepacia*+* *Campylobacter* spp.+* *Citrobacter freundii** *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli** *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii** *Neisseria gonorrhoeae** *Proteus mirabilis** *Proteus vulgaris** *Providencia* spp. *Pseudomonas aeruginosa** *Pseudomonas fluorescens* *Serratia marcescens**
Micro-organismes anaérobies *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium acnes*
ESPECES PRESENTANT UNE RESISTANCE INTRINSEQUE
Micro-organismes aérobies à Gram positif *Actinomyces* *Enteroccus faecium* *Listeria monocytogenes*
Micro-organismes aérobies à Gram négatif *Stenotrophomonas maltophilia*
Micro-organismes anaérobies *À l'exception de ceux énumérés ci-dessus*
Autres micro-organismes *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealitycum*
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans des indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50% dans un ou plusieurs pays de l'UE ($) : Sensibilité naturelle intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) : Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales provoquées par l'inhalation de spores de *Bacillus anthracis* ; ces études montrent que l'administration précoce d'une antibiothérapie après l'exposition permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores présentes dans l'organisme diminue au-dessous de la dose infectante. Le mode d'utilisation recommandé chez l'homme se fonde principalement sur les données de sensibilité *in vitr*o et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur les données limitées déjà recueillies chez l'homme. L'administration pendant deux mois d'un traitement oral par ciprofloxacine à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme un moyen de prévention efficace de la maladie du charbon chez

l'homme. Le médecin traitant doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2) : Les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méthicilline est d'environ 20 à 50 % pour l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée dans les isolats nosocomiaux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
Après l'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, sa concentration sérique maximale étant atteinte 1 à 2 heures après la prise.

Après l'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 augmentent proportionnellement à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg.
La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %.

L'administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures a produit une aire sous la courbe (ASC) décrivant l'évolution de la concentration sérique en fonction du temps équivalente à celle obtenue après une perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine en 60 minutes, toutes les 12 heures.

Distribution
La liaison de la ciprofloxacine aux protéines est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et offre un important volume de distribution à l'équilibre, de 2-3 l/kg de poids corporel. Les concentrations de ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide des vésicules dues aux cantharides) 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 : déséthylèneciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Ces 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.

Elimination
La ciprofloxacine est largement excrétée sous forme inchangée, à la fois par voie rénale et, dans une moindre mesure, 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	**Selles**
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M1-M4)	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance corporelle 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. Un pour cent (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'ASC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC n'a été observée après des administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).

Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère, la C_{max} était de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) après une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg chez les enfants âgés de moins de 1 an, alors qu'elle était 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'ASC étaient de respectivement 17,4 mg*h/L (intervalle : 11,8-32,0 mg*h/l) et 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 celui rapporté chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse des paramètres pharmacocinétiques de patients pédiatriques atteints de diverses infections, la demi-vie moyenne prévue chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension orale 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 administration répétée, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

A l'instar de certaines autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme. Les données de photomutagénèse/photocancérogénèse 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 une atteinte des grosses articulations porteuses chez 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 menées chez l'animal adulte (rat, chien) ne mettent en évidence aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude menée chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué des lésions articulaires sévères aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces anomalies étaient toujours présentes après 5 mois.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Povidone (K 30)
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Pelliculage :
Hypromellose
Dioxyde de titane (E 171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Ciprofloxacine AB sont disponibles dans des plaquettes en PVC/PVdC-feuille d'aluminium.

Présentations : 1, 8, 10, 14, 16, 20, 50 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8 NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE :
Ciprofloxacine AB 250 mg : BE477253
Ciprofloxacine AB 500 mg : BE477262
Ciprofloxacine AB 750 mg : BE477271

LU :
Ciprofloxacine AB 250 mg : 2025020017

- 1*1 cpr. ss blist. : 0973264
- 1*8 cpr. ss blist. : 0973278
- 1*10 cpr. ss blist. : 0973281
- 1*14 cpr. ss blist. : 0973295
- 1*16 cpr. ss blist. : 0973301
- 1*20 cpr. ss blist. : 0973314
- 1*50 cpr. ss blist. : 0973328
- 1*100 cpr. ss blist. : 0973331

Ciprofloxacine AB 500 mg : 2025020018

- 1*1 cpr. ss blist. : 0973345
- 1*8 cpr. ss blist. : 0973359
- 1*10 cpr. ss blist. : 0973362
- 1*14 cpr. ss blist. : 0973376
- 1*16 cpr. ss blist. : 0973393
- 1*20 cpr. ss blist. : 0973409
- 1*50 cpr. ss blist. : 0973412
- 1*100 cpr. ss blist. : 0973426
-

Ciprofloxacine AB 750 mg : 2025020019

- 1*1 cpr. ss blist. : 0973443
- 1*8 cpr. ss blist. : 0973457
- 1*10 cpr. ss blist. : 0973461
- 1*14 cpr. ss blist. : 0973474
- 1*16 cpr. ss blist. : 0973488
- 1*20 cpr. ss blist. : 0973491
- 1*50 cpr. ss blist. : 0973507
- 1*100 cpr. ss blist. : 0973511

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01/09/2015
Date de renouvellement de l'autorisation :

10 DATE DE L'APPROBATION DU TEXTE

06/2026
Date d'approbation AFMPS : 06/2026