

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacine Viatriis 500 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de ciprofloxacine (sous la forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés blancs, biconvexes, en forme de gélule et portant les inscriptions « CF » et « 500 » de part et d'autre d'une barre de cassure d'un côté, et « G » de l'autre côté. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Viatriis comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Il convient de rechercher très attentivement les informations disponibles sur la résistance à la ciprofloxacine avant de commencer la thérapie.

#### Adultes

- ☐ Infections des voies respiratoires inférieures dues à des bactéries gram négatives
  - exacerbation d'une maladie pulmonaire chronique obstructive
  - infections broncho-pulmonaires sur fond de mucoviscidose ou de bronchectasie
  - pneumonie

Dans exacerbation d'une maladie pulmonaire chronique obstructive, Ciprofloxacine Viatriis doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.

- ☐ Otite moyenne chronique suppurée
- ☐ Exacerbation aiguë de sinusite chronique, particulièrement s'ils sont dus à des bactéries gram négatives
- ☐ Cystite aiguë non compliquée

Dans cystite aiguë non compliquée, Ciprofloxacine Viatriis 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 des organes génitaux
  - Urétrite et cervicite gonococciques dues aux souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - Orchi-épididymite, y compris les cas dus aux souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles

- Infections gynécologiques hautes, y compris les cas dus aux souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections de l'appareil gastro-intestinal (p. ex., diarrhée des voyageurs)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous dues à des bactéries gram négatives
- Otite externe maligne
- Infections des os et des articulations
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Anthrax par inhalation (prophylaxie postérieure à l'exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée dans la prise en charge de patients neutropéniques présentant une fièvre suspectée d'être due à une infection bactérienne.

#### Population pédiatrique

- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose
- Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë
- Anthrax par inhalation (prophylaxie postérieure à l'exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections graves chez les enfants et adolescents, quand on l'estime nécessaire.

Le traitement ne doit être instauré que par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections graves des enfants et des adolescents (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Il est conseillé de consulter les directives officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

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

### Posologie

La posologie se choisit en fonction de l'indication, de la gravité et de la localisation de l'infection, de la sensibilité à la ciprofloxacine du ou des micro-organisme(s) responsable(s), de la fonction rénale du patient, et dans le cas des enfants et des adolescents, du poids corporel.

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

Le traitement des infections dues à certaines bactéries (p. ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou *Staphylococci*) peut exiger des posologies plus élevées de ciprofloxacine et la coadministration d'autres agents antibactériens appropriés.

Le traitement de certaines infections (p. ex., les infections génitales hautes ou intra-abdominales, les infections touchant les patients neutropéniques ou encore, les infections osseuses et articulaires) peuvent imposer la coadministration d'autres agents antibactériens appropriés, en fonction des pathogènes impliqués.

### *Adultes*

Indications		Posologie quotidienne en mg	Durée totale du traitement (y compris un éventuel traitement parentéral initial par 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 supérieures	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 suppurée	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours
	Otite externe maligne	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. Le traitement peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans des circonstances particulières (en cas d'abcès, p. ex.)
	Prostatite bactérienne	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	2 à 4 semaines (situation aiguë) ou 4 à 6 semaines (situation chronique)
Infections des organes génitaux	Urétrite et cervicite gonococciques dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections génitales hautes y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	Au moins 14 jours

Indications		Posologie quotidienne en mg	Durée totale du traitement (y compris un éventuel traitement parentéral initial par ciprofloxacine)
Infections de l'appareil gastro-intestinal et infections intra-abdominales	Diarrhées dues à des pathogènes bactériens, y compris <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1, et traitement empirique des diarrhées sévères des voyageurs	500 mg deux fois par jour	1 jour
	Diarrhées provoquées par <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg deux fois par jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 gram négatives	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	5 à 14 jours
Infections de la peau et des tissus mous 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 osseuses et articulaires		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	Maximum 3 mois
<p>Patients neutropéniques avec fièvre suspectée d'être due à une infection bactérienne.</p> <p>La ciprofloxacine doit être coadministrée avec un ou des agent(s) antibactérien(s) approprié(s) en accord avec les directives officielles.</p>		500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	La thérapie doit être poursuivie pendant toute la période de neutropénie
Prophylaxie des infections invasives dues à <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
Anthrax par inhalation : prophylaxie postérieure à l'exposition et traitement curatif pour les personnes capables de prendre un traitement par voie orale dans des circonstances cliniquement appropriées. L'administration du médicament doit commencer aussitôt que possible après une suspicion ou une confirmation d'exposition.		500 mg deux fois par jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

### Population pédiatrique

Indications	Posologie quotidienne en mg	Durée totale du traitement (y compris un éventuel traitement parentéral initial par ciprofloxacine)
Infections broncho-pulmonaires dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> chez les patients atteints de mucoviscidose	20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour avec un maximum de 750 mg par dose.	10 à 14 jours
Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë	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
Anthrax par inhalation : prophylaxie postérieure à l'exposition et traitement curatif pour les personnes capables de prendre un traitement par voie orale dans des circonstances cliniquement appropriées. L'administration du médicament doit commencer aussitôt que possible après une suspicion ou une confirmation d'exposition.	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 <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections graves	20 mg/kg de poids corporel deux fois par jour avec un maximum de 750 mg par dose.	En fonction du type d'infection

#### Patients âgés

Les patients âgés doivent recevoir une posologie choisie en fonction de la gravité de l'infection et de la clairance de la créatinine.

#### Patients avec insuffisance rénale et hépatique

Posologies de départ et d'entretien recommandées aux patients atteints d'insuffisance rénale fonctionnelle :

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Créatinine sérique [μmol/l]	Posologie orale [mg]
> 60	< 124	Voir posologie habituelle.
30 - 60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients sous hémodialyse	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après les dialyses)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique fonctionnelle, aucun ajustement posologique ne s'impose.

La posologie à utiliser chez les enfants atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique fonctionnelle n'a pas été étudiée.

### Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés avec un liquide, sans les mâcher. Ils peuvent être pris indépendamment des repas. Si la substance active est prise sur un estomac vide, elle 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 boissons).

Dans les cas graves ou si le patient est incapable de prendre des comprimés (du fait d'une alimentation parentérale, p. ex.), il est recommandé de commencer la thérapie par de la ciprofloxacine intraveineuse jusqu'au moment où il sera possible de passer à l'administration orale.

Les comprimés de ciprofloxacine ne doivent pas être écrasés et par conséquent ne sont pas adaptés au traitement des patients adultes et enfants ne pouvant pas avaler des comprimés. Chez ces patients, une autre formulation (la suspension buvable) peut être utilisée.

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 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 graves et infections mixtes à pathogènes gram positifs et anaérobies

La monothérapie par ciprofloxacine ne convient pas au traitement des infections graves ou potentiellement dues à des pathogènes gram positifs ou anaérobies. Dans de telles infections, la ciprofloxacine doit être coadministrée avec d'autres agents antibactériens appropriés.

#### Infections streptococciques (y compris à *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections streptococciques du fait d'un manque d'efficacité.

#### Infections des organes génitaux

Les urétrites et cervicites gonococciques, les orchio-épididymites et les infections génitales hautes peuvent être provoquées par des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants aux fluoroquinolones.

La ciprofloxacine doit dès lors être administrée pour le traitement de l'urétrite ou de la cervicite gonococcique si et seulement si la présence d'un *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour l'orchio-épididymite et les infections génitales hautes, la ciprofloxacine empirique ne doit être envisagée qu'en association avec un autre agent antibactérien approprié (p. ex. une céphalosporine), à moins que la présence d'un *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine puisse être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, la thérapie doit être reconsidérée.

#### Infections des voies urinaires

La résistance d'*Escherichia coli* – le pathogène le plus couramment impliqué dans les infections des voies urinaires – aux fluoroquinolones varie d'une région à l'autre de l'Union européenne. Les prescripteurs doivent tenir compte de la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

La dose unique de ciprofloxacine pouvant être utilisée dans les cystites non compliquées chez les femmes pré-ménopausées devrait être associée à une efficacité plus faible que le traitement de longue durée. Il convient d'en tenir compte, d'autant plus si l'on considère l'augmentation du taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones.

#### Infections intra-abdominales

Les données concernant l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections intra-abdominales post-chirurgicales sont lacunaires.

#### Diarrhée des voyageurs

Le choix de la ciprofloxacine doit tenir compte des informations relatives à la résistance à la ciprofloxacine que présentent les pathogènes concernés dans les pays visités.

#### Infections des os et des articulations

La ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antimicrobiens en fonction des résultats du bilan microbiologique.

#### Anthrax par inhalation

L'utilisation chez l'être humain se fonde sur des données de sensibilité *in vitro* et sur des données provenant d'expériences menées sur des animaux, ainsi que sur des renseignements lacunaires récoltés chez l'homme. Les médecins traitants doivent se référer aux documents nationaux et/ou internationaux de consensus relatifs au traitement de l'anthrax.

#### Population pédiatrique

L'utilisation de la ciprofloxacine chez les enfants et les adolescents doit respecter les directives officielles disponibles. Le traitement par ciprofloxacine ne doit être instauré que par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections graves des enfants et des adolescents.

La ciprofloxacine s'est avérée responsable d'arthropathies au niveau des articulations portantes d'animaux immatures. Les données d'innocuité d'une étude randomisée et à double insu portant sur l'administration de ciprofloxacine à des enfants (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; fourchette d'âge = 1 à 17 ans) révèlent une incidence de suspicions d'arthropathie liée au médicament (établie sur la base des signes et symptômes articulaires cliniques) de 7,2 % et 4,6 % au Jour +42. L'incidence respective de ces arthropathies au bout de 1 an de suivi était de 9,0 % et 5,7 %. L'élévation temporelle du nombre de suspicions d'arthropathie liée au médicament ne différait pas de façon statistiquement significative entre les groupes. Le traitement ne doit être instauré qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, étant donné la possibilité d'effets indésirables sur les articulations et/ou les tissus environnants (voir rubrique 4.8).

#### *Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose*

Des essais cliniques ont admis des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans. L'expérience disponible à propos du traitement des enfants âgés de 1 à 5 ans est plus lacunaire.

#### *Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite*

Un traitement des infections des voies urinaires par ciprofloxacine doit être envisagé quand d'autres traitements ne peuvent être utilisés et se fonder sur les résultats du bilan microbiologique.

Des essais cliniques ont admis des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans.

#### *Autres infections graves particulières*

D'autres infections graves, qui sont précisément citées dans les directives officielles ou qui, après une soigneuse évaluation du rapport bénéfice/risque, ne peuvent être soumises à d'autres traitements ou encore, qui ont résisté à leur traitement classique, peuvent justifier l'utilisation de la ciprofloxacine en fonction des résultats du bilan microbiologique.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans certaines infections graves autres que celles mentionnées ci-dessus n'a pas été évaluée par des essais cliniques, et l'expérience clinique est lacunaire. Par conséquent, la prudence est de mise lors du traitement des patients atteints de ces infections.

#### Hypersensibilité

Une hypersensibilité et des réactions allergiques, y compris une anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes, peuvent se produire après l'administration d'une dose unique (voir rubrique 4.8) et mettre la vie en danger. Si une telle réaction survient, la ciprofloxacine doit être arrêtée, et un traitement médical adéquat s'impose.

#### 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

La ciprofloxacine ne doit généralement pas être utilisée chez les patients qui comptent un antécédent de maladie/trouble des tendons, lié à un traitement par quinolone. Néanmoins,

dans de très rares cas et après un bilan microbiologique de l'organisme responsable ainsi qu'une évaluation du rapport risque/bénéfice, la ciprofloxacine peut être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections graves, particulièrement en cas d'échec de la thérapie de référence ou de résistance bactérienne, pour autant que les données microbiologiques puissent justifier l'utilisation de 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 précaution chez les patients qui souffrent de myasthénie, car les symptômes peuvent être exacerbés (voir rubrique 4.8).

#### Photosensibilité

La ciprofloxacine s'est révélée responsable de réactions de photosensibilité. Il convient de conseiller aux patients qui prennent de la ciprofloxacine d'éviter une exposition directe à un soleil intense ou à un rayonnement UV en cours de traitement (voir rubrique 4.8).

#### Crises convulsives

On sait que la ciprofloxacine, à l'instar des autres quinolones peut provoquer des convulsions ou abaisser le seuil convulsif. Des cas d'état de mal épileptique ont été décrits. La ciprofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients qui souffrent d'une affection du SNC susceptible de les prédisposer à présenter des convulsions. Si un tel phénomène se produit, la ciprofloxacine doit être arrêtée (voir rubrique 4.8).

#### Des réactions psychiatriques

Des réactions psychiatriques peuvent s'observer même après la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, une dépression ou une psychose peuvent évoluer en idéations / pensées suicidaires, culminant en tentative de suicide ou suicide accompli. Si une dépression, des réactions psychotiques, des pensées ou comportements suicidaires se manifestent, il convient d'arrêter la ciprofloxacine.

#### 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).

#### Troubles visuels

En cas d'altération de la vision ou d'un quelconque effet sur les yeux, un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement.

#### Affections cardiaques

La prudence s'impose en cas d'utilisation des fluoroquinolones, dont ciprofloxacine, chez les patients qui présentent des facteurs de risque connus de prolongation de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital
- l'utilisation concomitante de médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques des Classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques)
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésémie)
- une cardiopathie (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. Dès lors, il convient d'être prudent lors de l'utilisation de la classe des fluoroquinolones, y compris ciprofloxacine, dans ces populations.

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

#### 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.

### 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

La survenue d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après celui-ci) peut trahir une colite associée aux antibiotiques (susceptible de mettre la vie en danger) et impose un traitement immédiat (voir rubrique 4.8). Dans de tels cas, il faut immédiatement arrêter la ciprofloxacine et instaurer une thérapie adéquate. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

### Système rénal et urinaire

Une cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine a été signalée (voir rubrique 4.8). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être bien hydratés, et il faut éviter toute alcalinisation excessive de l'urine.

### Insuffisance rénale

Comme la ciprofloxacine est largement excrétée sous forme inchangée par voie rénale, un ajustement de la dose s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme décrit dans la rubrique 4.2, pour éviter une aggravation des réactions médicamenteuses indésirables liées à l'accumulation de ciprofloxacine.

### Système hépatobiliaire

Des cas de nécrose hépatique et de décompensation hépatique potentiellement mortels ont été notifiés sous ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). L'apparition d'un quelconque signe ou symptôme de maladie hépatique (tel qu'anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou sensibilité abdominale) doit faire arrêter le traitement.

### Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Des réactions hémolytiques ont été notifiées sous ciprofloxacine chez des personnes qui présentaient un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients, sauf si l'on considère que le bénéfice attendu justifie la prise du risque. Il convient dans ce cas de surveiller l'apparition éventuelle d'une hémolyse.

### Résistance

Pendant ou après une cure de ciprofloxacine, il se peut que des bactéries présentant une résistance à la ciprofloxacine soient isolées, avec ou sans surinfection cliniquement apparente. Le risque de sélection de bactéries résistantes à la ciprofloxacine est particulièrement grand en cas de traitement de longue durée, ainsi que lors de thérapies d'infections nosocomiales et/ou d'infections par *Staphylococcus* et *Pseudomonas*.

### Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut dès lors augmenter le taux sérique des substances concomitalement administrées qui sont métabolisées par cette enzyme (p. ex. théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). La coadministration de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Les patients qui prennent ces substances en même temps que de la ciprofloxacine doivent donc faire l'objet d'une recherche attentive de signes cliniques de surdosage, et il peut s'avérer nécessaire de déterminer les concentrations sériques (p. ex. de théophylline) (voir rubrique 4.5).

### Méthotrexate

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

#### Interaction avec des examens

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre *Mycobacterium tuberculosis* peut être à l'origine de résultats bactériologiques faussement négatifs sur des échantillons provenant de patients en cours de traitement par ciprofloxacine.

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

#### Effets d'autres produits sur la ciprofloxacine :

##### *Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT*

Comme les autres fluoroquinolones, ciprofloxacine sera utilisée avec prudence chez les patients qui reçoivent des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques des Classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

##### *Formation de complexes par chélation*

L'administration simultanée de ciprofloxacine (orale) et de médicaments contenant des cations multivalents ou des compléments de minéraux (p. ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), des liants polymériques des phosphates (p. ex. sevelamer ou carbonate de lanthane), du sucralfate ou des antiacides ou encore, des médicaments fortement tamponnés (p. ex., des comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium réduit l'absorption de la ciprofloxacine. Il en résulte que la ciprofloxacine doit être administrée soit 1 à 2 heures avant, soit au moins 4 heures après ces préparations. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides qui appartiennent à la classe des substances bloquant les récepteurs H<sub>2</sub>.

##### *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).

Voir aussi le paragraphe ci-dessus Formation de complexes par chélation).

##### *Probénécide*

Le probénécide perturbe la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. La coadministration de probénécide et de ciprofloxacine augmente les concentrations sériques en ciprofloxacine.

##### *Métoclopramide*

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (orale), ce qui raccourcit le délai d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

##### *Oméprazole*

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole entraîne une légère réduction de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la ciprofloxacine.

#### Effets de la ciprofloxacine sur d'autres médicaments :

##### *Tizanidine*

La tizanidine ne doit pas être administrée en même temps que la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Dans une étude clinique menée sur des sujets en bonne santé, on a constaté une hausse de la concentration sérique en tizanidine lors de son administration concomitante avec de la ciprofloxacine (élévation de la  $C_{max}$  par un facteur 7, ainsi que de sa fourchette par un facteur compris entre 4 et 21 ; élévation de l'ASC par un facteur 10, ainsi que de sa fourchette par un facteur 6 à 24). Cette augmentation de la concentration en tizanidine s'accompagne d'un renforcement des effets hypotenseurs et sédatifs.

##### *Méthotrexate*

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, avec pour éventuelle conséquence une élévation des taux plasmatiques de méthotrexate, ainsi que du risque d'apparition des réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

##### *Théophylline*

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut provoquer une élévation indésirable des concentrations sériques en théophylline. Il peut en résulter des effets secondaires induits par la théophylline, susceptibles de mettre la vie en danger dans de rares cas. En cas de combinaison, il faut contrôler les concentrations sériques en théophylline et réduire la posologie de la théophylline 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), des élévations du taux sérique de ces dérivés de la xanthine ont été notifiées.

##### *Phénytoïne*

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de la phénytoïne telle qu'une surveillance des concentrations médicamenteuses est recommandée.

##### *Ciclosporine*

Une élévation transitoire de la concentration sérique en créatinine était observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc indispensable de contrôler fréquemment (deux fois par semaine) la créatinine chez ces patients.

##### *Antagonistes de la vitamine K*

L'administration simultanée d'un antagoniste de la vitamine K avec de la ciprofloxacine peut en augmenter les effets anticoagulants. Comme le risque peut varier en fonction de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, la contribution de la ciprofloxacine à la hausse du RNI (rapport normalisé international) est difficile à évaluer. Il est indispensable de contrôler fréquemment le RNI pendant et peu après la coadministration de ciprofloxacine avec un antagoniste de la vitamine K (p. ex. warfarine, acénocoumarol, phenprocoumone ou fluidione).

#### *Duloxétine*

Des études cliniques ont démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP450 1A2, tels que la fluvoxamine, peut entraîner une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la duloxétine. Bien que nous ne disposions d'aucune donnée clinique pouvant faire soupçonner une interaction avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à observer des effets similaires en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

#### *Ropinirole*

Une étude clinique a révélé que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isozyme CYP450 1A2, entraîne une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC du ropinirole, de 60 et 84 % respectivement. Un suivi des effets secondaires du ropinirole et un ajustement adéquat de sa posologie sont recommandés pendant et peu après sa coadministration avec de la ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

#### *Lidocaïne*

Il a été démontré chez des sujets en bonne santé que l'utilisation concomitante de médicaments contenant de la lidocaïne avec la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, réduit la clairance de la lidocaïne intraveineuse de 22 %. Malgré la bonne tolérance du traitement par lidocaïne, il est possible qu'une interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets secondaires, survienne en cas d'administration concomitante.

#### *Clozapine*

Après l'administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques en clozapine et en N-déméthylclozapine ont augmenté de 29 % et 31 %, respectivement. Une surveillance clinique et un ajustement adéquat de la posologie de la clozapine sont recommandés pendant et peu après sa coadministration avec de la ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

#### *Sildénafil*

La  $C_{max}$  et l'ASC du sildénafil augmentaient d'environ un facteur deux chez des sujets en bonne santé après la prise orale simultanée d'une dose de 50 mg avec 500 mg de ciprofloxacine. Il est donc indispensable de faire preuve de prudence en cas de prescription concomitante de ciprofloxacine et de sildénafil et de prendre en considération les risques et les avantages.

#### *Agomélatine*

Il a été démontré dans les études cliniques que la fluvoxamine, qui est un inhibiteur puissant de l'iso-enzyme CYP450 1A2, inhibe fortement le métabolisme de l'agomélatine, ce qui multiplie par 60 l'exposition de l'agomélatine. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible pour étayer une éventuelle interaction avec la ciprofloxacine (un inhibiteur modéré du CYP450 1A2), des effets similaires peuvent être attendus lors d'une administration concomitante (voir « Cytochrome P450 » à la rubrique 4.4).

#### *Zolpidem*

L'administration conjointe de ciprofloxacine peut augmenter les concentrations sanguines de zolpidem. Une utilisation conjointe n'est donc pas recommandée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Les données disponibles à propos de l'administration de ciprofloxacine à des femmes enceintes n'indiquent aucune toxicité malformative ou fœto-néonatale de cet antibiotique. Les études menées sur les animaux ne révèlent pas d'effets nuisibles, directs ou indirects,

sur la reproduction. Comme des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition de jeunes animaux à des quinolones, ainsi qu'en période prénatale, on ne peut exclure que ces médicaments puissent léser le cartilage articulaire de l'organisme humain encore immature ou au stade fœtal (voir rubrique 5.3).

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

#### Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Du fait d'un possible risque de lésion articulaire, cet antibiotique ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Du fait de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut affecter le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut s'en trouver altérée.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les réactions médicamenteuses indésirables le plus souvent notifiées sont des nausées et diarrhées.

Les effets observés lors des études cliniques ou depuis la mise sur le marché de la ciprofloxacine (thérapies orales, intraveineuses et séquentielles) sont classés ci-dessous en catégories de fréquence. L'analyse de la fréquence tient compte des données provenant aussi bien de l'administration orale qu'intraveineuse de la ciprofloxacine.

<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 mycosiques			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
	Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant la vie en danger) Dépression de la moelle osseuse (mettant la vie en danger)	
<b>Affections du système immunitaire</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)
		Réaction allergique Œdème allergique/ angioœdème	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (mettant la vie en danger) (voir rubrique 4.4) Réaction de type maladie du sérum	
<b>Affections endocriniennes</b>				
				Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
	Perte d'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)		Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
<b>Affections psychiatriques*</b>				
	Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réaction anxieuse Rêves anormaux Dépression (pouvant culminer en idéations / pensées suicidaires ou en tentative de suicide ou suicide accompli (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant culminer en idéations / pensées suicidaires ou en tentative de suicide ou suicide accompli (voir rubrique 4.4)	Manie, incluant hypomanie
<b>Affections du système nerveux*</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)
	Céphalée Étourdissements Troubles du sommeil Troubles du goût	Paresthésies et dysesthésies Hypoesthésies Tremblement Convulsions (y compris état de mal épileptique) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Troubles de la coordination Troubles de la marche Affections du nerf olfactif Hypertension intracrânienne et pseudotumeur cérébrale	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires*</b>				
		Troubles visuels (p. ex. diplopie)	Troubles de la vision colorée	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>				
		Acouphènes Perte / diminution de l'audition		
<b>Affections cardiaques**</b>				
		Tachycardie		Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (signalées principalement chez des patients qui présentent des facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT), prolongation de l'intervalle QT sur l'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 état asthmatique)		
<b>Affections gastro-intestinales</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)
Nausées Diarrhées	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulence	Colite associée aux antibiotiques (très rarement associée à une issue fatale) (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>				
	Elévation des transaminases Hausse de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictères cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (pouvant très rarement évoluer en une décompensation hépatique mettant la vie en danger) (voir rubrique 4.4)	

<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 inconnue</b> (impossible à estimer à partir des données disponibles)
<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 Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre la vie en danger) Syndrome de Lyell (pouvant mettre la vie en danger)	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), Réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
<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 inconnue</b> (impossible à estimer à partir des données disponibles)

<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 inconnue</b> (impossible à estimer à partir des données disponibles)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</b>				
	Douleurs musculo-squelettiques (p. ex. douleur des extrémités, douleur dorsale, douleur thoracique) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture tendineuse (principalement du 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>				
	Insuffisance rénale	Décompensation rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4) Néphrite tubulo-interstitielle		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>				
	Asthénie Fièvre	Cœdème Transpiration (hyperhidrose)		
<b>Investigations</b>				
	Elévation de la concentration sanguine en phosphatase alcaline	Elévation de l'amylase		Elévation du rapport normalisé international (chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine 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, a été calculée sur des données recueillies lors d'études menées sur des adultes. Chez les enfants, des arthropathies sont signalées fréquemment (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

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance :

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

E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-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**

Un surdosage de 12 g aurait entraîné de légers symptômes de toxicité. Un surdosage aigu de 16 g aurait provoqué une décompensation rénale aiguë.

### Symptômes

Les symptômes du surdosage consistent en étourdissements, tremblements, céphalées, lassitude, convulsions, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, et enfin, cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été signalée.

### Traitement

Outre les mesures d'urgence habituelles, p. ex. vidange gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, ainsi que le pH urinaire, et d'acidifier l'urine, si nécessaire, pour prévenir l'apparition d'une cristallurie. Une hydratation correcte doit être assurée aux patients. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption des doses excessives de ciprofloxacine. Seule une petite quantité de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, le traitement sera symptomatique. Un contrôle de l'ECG sera mis en place du fait du risque de prolongation de l'intervalle QT.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, code ATC : J01MA02

#### Mécanisme d'action

En tant qu'agent antibactérien de type fluoroquinolone, la ciprofloxacine exerce son activité bactéricide en inhibant les topo-isomérases de type II (ADN-gyrase) et IV qui sont

nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

L'efficacité dépend principalement de la relation entre la concentration sérique maximum en ciprofloxacine ( $C_{max}$ ) et la concentration minimum inhibitrice (CMI) propre à chaque pathogène bactérien, ainsi que de la relation entre l'aire sous la courbe (ASC) et la CMI.

#### Mécanisme de résistance

La résistance *in vitro* à la ciprofloxacine peut être acquise par un processus de mutation par étapes des sites cibles de l'ADN gyrase et de la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée qui en résulte entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Des mutations uniques peuvent ne pas entraîner de résistance clinique, alors que de multiples mutations provoquent généralement une résistance clinique à de nombreuses ou à toutes les substances actives de la classe.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité et/ou pompes d'efflux actif de la substance active peuvent exercer un effet variable sur la sensibilité aux fluoroquinolones, qui dépend des propriétés physicochimiques des diverses substances actives de la classe, ainsi que de l'affinité des systèmes de transport pour chaque substance active. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont communément observés sur les isolats cliniques. Les mécanismes de résistance qui inactivent d'autres antibiotiques, tels que les barrières imperméables (fréquentes chez *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux peuvent affecter la sensibilité à la ciprofloxacine.

Une résistance régie par les plasmides et encodée par les gènes *qnr* a été décrite.

#### 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 ciprofloxacine et sont énumérés ci-dessous:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

La prévalence des résistances acquises peut varier dans l'espace et le temps pour certaines espèces, et des informations locales relatives à la résistance sont donc souhaitables, particulièrement lors du traitement des infections graves. Si nécessaire, il convient de demander le conseil d'un expert quand la prévalence locale des résistances est telle que l'utilité de l'agent peut être mise en doute pour au moins certains types d'infections.

Groupage des espèces pertinentes en fonction de leur sensibilité à la ciprofloxacine (pour *Streptococcus species*, voir rubrique 4.4)

### **ESPÈCES FRÉQUEMMENT SENSIBLES**

#### Micro-organismes aérobies gram positifs

*Bacillus anthracis* (1)

#### Micro-organismes aérobies gram négatifs

*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* (\$)

## **ESPÈCES POUR LESQUELLES UNE RÉSISTANCE ACQUISE PEUT POSER UN PROBLÈME**

Micro-organismes aérobies gram positifs  
*Enterococcus faecalis* (\$)  
*Staphylococcus* spp.\* (2)

Micro-organismes aérobies gram négatifs  
*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>  
*Burkholderia cepacia*<sup>++</sup>  
*Campylobacter* spp.<sup>\*\*</sup>  
*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*

## **ORGANISMES INTRINSÈQUEMENT RÉSISTANTS**

Micro-organismes aérobies gram positifs  
*Actinomyces*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*

Micro-organismes aérobies gram négatifs  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Micro-organismes anaérobies

Excepté ceux énumérés ci-dessus

#### Autres micro-organismes

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

- \* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans des indications cliniques approuvées
  - + Taux de résistance  $\geq 50$  % dans un pays ou plus de l'UE
- ( $\$$ ) : Sensibilité naturelle intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise
- (1) : Des études ont été menées sur des infections animales expérimentales déclenchées par des inhalations de spores de *Bacillus anthracis* ; ces études ont révélé que l'administration précoce d'antibiotiques après l'exposition évite l'apparition de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à une réduction du nombre de spores présentes dans l'organisme au-dessous de la dose infectante. La recommandation d'utilisation chez l'être humain se fonde principalement sur la sensibilité *in vitro*, ainsi que sur des données recueillies sur les animaux d'expérience ou, en quantité limitée, chez l'être humain. L'administration aux adultes d'un traitement d'une durée de deux mois par ciprofloxacine orale, à raison de 500 mg 2x/j, est considérée comme capable d'empêcher efficacement l'infection par anthrax de l'être humain. Le médecin traitant doit consulter les documents nationaux et/ou internationaux de consensus concernant le traitement de l'anthrax.
- (2) : Les *S. aureus* résistants à la méthicilline expriment très fréquemment une résistance concomitante aux fluoroquinolones. Le taux de résistance à la méthicilline avoisine les 20 à 50 % dans l'ensemble des espèces de staphylocoques et est habituellement plus élevé dans les isolats nosocomiaux.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Après l'administration orale de doses uniques de comprimés à 250, 500 et 750 mg de ciprofloxacine, cet antibiotique est absorbé rapidement et intensément, principalement à partir de l'intestin grêle, pour atteindre sa concentration sérique maximum 1 à 2 heures plus tard.

Des doses uniques de 100 à 750 mg produisent des concentrations sériques maximums ( $C_{max}$ ) qui dépendent de la dose et se situent entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques s'élèvent proportionnellement jusqu'à la dose de 1000 mg.

La biodisponibilité absolue avoisine les 70 à 80 %.

L'administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures s'est révélée produire une aire sous la courbe qui décrit l'évolution de la concentration sérique en fonction du temps (ASC), équivalente à celle qui caractérise la 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 à 30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous une forme non ionisée et possède un large volume de distribution à l'équilibre, de 2 à 3 l/kg de poids corporel. Elle atteint des concentrations élevées dans divers tissus, tels que le poumon (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, biopsies tissulaires), les sinus, les lésions inflammées (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre), où les concentrations totales excèdent celles observées dans le plasma.

### Biotransformation

De faibles concentrations en quatre métabolites ont été décrites : déséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Ces métabolites exercent une activité antimicrobienne *in vitro*, mais plus faible que celle de la substance mère.

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes CYP450 1A2.

### Élimination

La ciprofloxacine est largement excrétée sous forme inchangée à la fois par le rein et, dans une moindre mesure, par les fèces. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets dotés d'une fonction rénale normale avoisine les 4 à 7 heures.

<b>Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)</b>		
	<b>Administration orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Fèces</b>
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M1-M4)	11,3	7,5

La clairance rénale se situe entre 180 et 300 ml/kg/h, et la clairance corporelle totale entre 480 et 600 ml/kg/h. La ciprofloxacine subit à la fois une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire. Une insuffisance rénale fonctionnelle sévère fait monter les demi-vies de la ciprofloxacine jusqu'à 12 h.

La clairance non rénale de la ciprofloxacine est due principalement à une sécrétion transintestinale active et au métabolisme. 1% de la dose est excrété par la voie biliaire. La ciprofloxacine est présente dans la bile en concentrations élevées.

### Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques recueillies chez les patients pédiatriques sont lacunaires.

Dans une étude menée sur des enfants, la  $C_{max}$  et l'ASC ne dépendaient pas de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune élévation notable de la  $C_{max}$  et de l'ASC n'était observée lors de l'administration de doses multiples (10 mg/kg trois fois par jour).

Chez 10 enfants présentant un état septique grave, la  $C_{max}$  était de 6,1 mg/l (fourchette : 4,6 à 8,3 mg/l) après une perfusion intraveineuse d'une durée de 1 heure de 10 mg/kg aux enfants âgés de moins de 1 an contre 7,2 mg/l (fourchette : 4,7- à 11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs d'ASC étaient de 17,4 mg\*h/l (fourchette : 11,8 à 32,0 mg\*h/l) et de 16,5 mg\*h/l (fourchette : 11,0 à 23,8 mg\*h/l) dans les groupes d'âge respectifs.

Ces valeurs sont comprises dans la fourchette observée chez les adultes soumis à des doses thérapeutiques. Selon une analyse pharmacocinétique de populations de patients pédiatriques présentant diverses infections, la demi-vie moyenne prédite chez les enfants avoisine les 4 à 5 heures, et la biodisponibilité de la suspension orale oscille entre 50 et 80 %.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration unique ou répétée, de cancérogenèse et de toxicité pour les fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique pour les animaux à des taux d'exposition cliniquement pertinents. Les données concernant la photomutagenicité / photocarcinogénicité révèlent un faible effet photomutagène ou phototumorigène de la ciprofloxacine *in vitro* et chez des animaux d'expérience. Cet effet est comparable à celui des autres inhibiteurs de la gyrase.

#### Tolérabilité articulaire

À l'instar des autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine lèse les grosses articulations portantes des animaux immatures. L'étendue des dégâts au cartilage varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; les lésions peuvent être réduites en déchargeant les articulations. Les études menées sur des animaux matures (rat, chien) n'ont pas révélé de signes de dégâts cartilagineux. Dans une étude menée sur de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine entraînait de graves modifications articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement ; ces modifications étaient toujours présentes après 5 mois.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### *Noyau du comprimé*

Cellulose microcristalline  
Amidon de maïs  
Crospovidone  
Amidon prégélatinisé  
Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### *Pelliculage*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171)  
Polydextrose  
Triacétate de glycérol  
Macrogol 8000

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 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**

Ciprofloxacine Viatris 500 mg

Boîtes de plaquettes en PVDC/PVC/feuille d'aluminium : 1, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 100 et 120 comprimés.

Piluliers en PP avec bouchons en PE (éventuellement avec élément de remplissage en polyéthylène) : 6, 10, 12, 14, 16, 20, 100 et 120 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

### BE:

Ciprofloxacine Viatrix 500 mg comprimés pelliculés : BE223282 (plaquette)  
Ciprofloxacine Viatrix 500 mg comprimés pelliculés : BE473004 (pilulier)

### LU:

2002110004

- 0756361: 1\*1 cpr.ss blist.
- 0335114: 1\*6 cpr.ss blist.
- 0756374: 1\*8 cpr.ss blist.
- 0335128: 1\*10 cpr.ss blist.
- 0335131: 1\*12 cpr.ss blist.
- 0335145: 1\*14 cpr.ss blist.
- 0335159: 1\*16 cpr.ss blist.
- 0335162: 1\*20 cpr.ss blist.
- 0335176: 1\*100 cpr.ss blist.
- 0335193: 1\*120 cpr.ss blist.
- 0786651: 1\*6 cpr.(flacon PP)
- 0786664: 1\*10 cpr.(flacon PP)
- 0786678: 1\*12 cpr.(flacon PP)
- 0786681: 1\*14 cpr.(flacon PP)
- 0786695: 1\*16 cpr.(flacon PP)
- 0786701: 1\*20 cpr.(flacon PP)
- 0786714: 1\*100 cpr.(flacon PP)
- 0786728: 1\*120 cpr.(flacon PP)

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

Date de première autorisation : 07 mai 2001

Date de dernier renouvellement : 29 novembre 2007

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

10/2024