

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg comprimés pelliculés

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg comprimés pelliculés

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacin (sous la forme de chlorhydrate monohydraté).

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de ciprofloxacin (sous la forme de chlorhydrate monohydraté).

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg :

Chaque comprimé pelliculé contient 750 mg de ciprofloxacin (sous la forme de chlorhydrate monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg :

Blanc, rond, comprimés pelliculés avec barre de cassure sur une face et portant l'inscription « cip 250 » en relief sur une face

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg :

Blanc, oblong, comprimés pelliculés avec barres de cassure sur les deux faces et portant l'inscription « cip 500 » en relief sur une face

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg :

Blanc, oblong, comprimés pelliculés avec barres de cassure sur les deux faces et portant l'inscription « cip 750 » en relief sur une face

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Les comprimés pelliculés de Ciprofloxacin Sandoz sont indiqués dans le traitement des infections suivantes (voir rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance à la ciprofloxacin avant d'instaurer le traitement.

### *Adultes*

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
  - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
    - Dans des exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive, la ciprofloxacine doit être utilisée uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés
  - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
  - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Cystite aiguë non compliquée
  - Dans la cystite aiguë non compliquée, la ciprofloxacine doit être utilisée uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
- Pyélonéphrite aiguë
- Infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite bactérienne
- Infections de l'appareil génital
  - uréthrite ou cervicite gonococcique due à *Neisseria gonorrhoeae* sensible
  - orchite-épididymite y compris les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae* sensible
  - annexite y compris les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae* sensible
- Infections gastro-intestinales (p. ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des tissus mous provoquées par des bactéries à Gram négatif
- Otite externe maligne
- Infections des os et des articulations
- Prophylaxie des infections invasives dues à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée dans le traitement des patients neutropéniques avec fièvre suspectée d'être provoquée par une infection bactérienne.

### *Enfants et adolescents*

- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les 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 ne doit être initié que par des médecins ayant l'expérience du traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères chez les enfants et les adolescents (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Les recommandations officielles en matière d'utilisation appropriée des antibiotiques seront prises en compte.

## **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 du/des pathogène(s) responsable(s) à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et, chez l'enfant et l'adolescent, 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 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. maladies inflammatoires pelviennes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du/des pathogène(s) concerné(s).

#### Adultes

<b>Indications</b>		<b>Dose quotidienne en mg</b>	<b>Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)</b>
Infections des voies respiratoires 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 purulente	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 non compliquée aiguë	250 mg deux fois par jour à 500 mg deux fois par jour	3 jours
		Chez les femmes en préménopause, 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	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)

	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles		
	Orchi-épididymite et maladies inflammatoires pelviennes 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
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhée due à des agents pathogènes bactériens tels que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg deux fois par jour	1 jour
	Diarrhée due à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg deux fois par jour	5 jours
	Diarrhée due 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 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 tissus mous	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	7 à 14 jours	
Infections ostéoarticulaires	500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour	3 mois maximum	
Patients neutropéniques avec fièvre suspectée d'être due à une infection 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 à <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)	
Prophylaxie après exposition à la maladie du charbon par inhalation 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 le plus précocement possible après suspicion ou confirmation de l'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	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg de poids corporel deux	10 à 14 jours

	fois par jour, avec un maximum de 750 mg par dose.	
Infections urinaires compliquées 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
Prophylaxie après exposition à la maladie du charbon par inhalation 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 le plus précocement possible après suspicion ou confirmation de l'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 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 sera fonction de la sévérité de l'infection et de la clairance de la créatinine.

#### *Patients atteints d'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 m <sup>2</sup> )	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 sous hémodialyse	> 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 atteints d'insuffisance 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 un liquide, sans être croqués. Ils peuvent être pris en dehors des repas. S'ils sont pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. Les comprimés de ciprofloxacine ne doivent pas être pris avec des produits laitiers (p. ex. lait, yaourt) ni avec des jus de fruits enrichis en minéraux (p. ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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 débiter le traitement par une administration intraveineuse de ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.

### **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 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).

##### 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.

##### Infections sévères et infections mixtes à pathogènes à Gram positif et anaérobies

Une monothérapie par ciprofloxacine ne convient pas pour traiter des infections sévères et des infections qui pourraient être dues à des pathogènes à Gram positif ou anaérobies. Dans ces infections, la ciprofloxacine doit être administrée conjointement à d'autres antibactériens appropriés.

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

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections streptococciques en raison d'une efficacité inadéquate.

##### Infections de l'appareil génital

L'urétrite et la cervicite gonococcique, l'orchi-épididymite et les annexites peuvent être provoquées par des isolats de *Neisseria gonorrhoeae* résistants à la fluoroquinolone. En conséquence, la ciprofloxacine doit être administrée dans le traitement de l'urétrite ou la cervicite gonococcique uniquement si le germe *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine peut être exclu.

Dans le cas de l'orchi-épididymite et de l'annexite, la ciprofloxacine empirique ne doit être envisagée qu'en association avec un autre agent antibactérien approprié (comme une céphalosporine), sauf si le germe *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine peut être exclu. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue au bout de 3 jours, le traitement doit être réévalué.

##### Infections des voies urinaires

La résistance d'*Escherichia coli* - le pathogène le plus couramment impliqué dans les infections des voies urinaires – aux fluoroquinolones varie dans 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 préménopausées devrait être associée à une efficacité plus faible que le traitement de longue durée. Ceci doit être pris en compte, d'autant plus en considérant l'augmentation du taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones.

##### Infections intra-abdominales

On dispose de données limitées concernant l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections intra-abdominales post-chirurgicales.

##### Diarrhée du voyageur

Le choix de la ciprofloxacine doit tenir compte des informations concernant la résistance à la ciprofloxacine parmi les pathogènes pertinents dans les pays visités.

#### Infections des os et des articulations

La ciprofloxacine doit s'utiliser en association avec d'autres antimicrobiens en fonction des résultats de la documentation microbiologique.

#### Maladie du charbon par inhalation

L'utilisation chez l'être humain se base sur des données de sensibilité *in vitro* et sur des données expérimentales animales ainsi que sur des données humaines limitées. Les médecins traitants doivent se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux concernant le traitement de la maladie du charbon.

#### Population pédiatrique

L'utilisation de ciprofloxacine chez les enfants et les adolescents doit respecter les directives officielles disponibles.

Le traitement par ciprofloxacine ne doit être initié que par des médecins ayant l'expérience du traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères chez les enfants et les adolescents.

On a montré que la ciprofloxacine induit une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures.

Les données de sécurité émanant d'une étude randomisée en double aveugle consacrée à l'utilisation de la ciprofloxacine chez les enfants (ciprofloxacine : n=335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n=349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = de 1 à 17 ans) ont révélé une incidence d'arthropathie suspectée d'être en rapport avec la prise du médicament (discernée à partir des signes et des symptômes cliniques liés à l'articulation) au Jour +42 de 7,2 % et 4,6 %. Après 1 an de suivi, l'incidence des arthropathies suspectées d'être liées à la prise du médicament était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathie suspectée d'être liée à la prise du médicament n'était pas statistiquement significative entre les groupes. Le traitement ne doit être initié qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque, en raison d'effets indésirables liés aux articulations et/ou au tissu environnant (voir rubrique 4.8).

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

Les études cliniques ont inclus des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans. On dispose d'une expérience plus limitée dans le traitement d'enfants âgés de 1 à 5 ans.

#### *Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite*

Le traitement des infections urinaires par ciprofloxacine doit être envisagé lorsque les autres traitements ne peuvent être utilisés, et ce traitement doit se baser sur les résultats de la documentation microbiologique. Les études cliniques ont inclus des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans.

#### *Autres infections sévères spécifiques*

Autres infections sévères, conformément aux recommandations officielles, ou après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lorsque les autres traitements ne peuvent être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque la documentation microbiologique peut justifier une utilisation de la ciprofloxacine.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans des infections sévères spécifiques autres que celles mentionnées ci-dessus n'a pas été évaluée dans des études cliniques et l'expérience clinique reste limitée. Par conséquent, la prudence est conseillée lorsqu'on traite des patients souffrant de ces infections.

#### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent se produire après une prise unique (voir rubrique 4.8) et être potentiellement létales. Si de telles réactions se produisent, la ciprofloxacine doit être arrêtée et un traitement médical approprié est requis.

### Systeme musculo-squelettique

D'une manière générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/trouble tendineux liés à un traitement par quinolone. Néanmoins, dans de très rares cas, après documentation microbiologique du micro-organisme responsable et évaluation du rapport risque/bénéfice, la ciprofloxacine peut être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement standard ou en présence d'une résistance bactérienne, lorsque les données microbiologiques justifient l'utilisation de ciprofloxacine.

### Tendinite et rupture des tendons

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. 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.

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

### Photosensibilité

On a montré que la ciprofloxacine provoque des réactions de photosensibilité. Il faut conseiller aux patients traités par ciprofloxacine d'éviter toute exposition directe prolongée au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

### Systeme nerveux central

Comme les autres quinolones, la ciprofloxacine est connue pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints de troubles du SNC, prédisposés aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la ciprofloxacine doit être arrêtée (voir rubrique 4.8). Des réactions psychiatriques surviennent parfois déjà après la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peuvent évoluer vers des idéations/pensées suicidaires culminant dans une tentative de suicide ou un suicide accompli. Dans de tels cas, la ciprofloxacine doit être interrompue.

### 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 de la vue

Il convient de consulter immédiatement un ophtalmologiste en cas de baisse de l'acuité visuelle ou de tout autre problème oculaire.

### Affections cardiaques

La prudence s'impose lorsqu'on utilise des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risque connus pour l'allongement de l'intervalle QT, tels que, par exemple :

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

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent le QTc. Dès lors, la prudence est de rigueur lorsqu'on utilise des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, dans ces populations.

(Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8, rubrique 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 œdème 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 recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (p.ex. le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez tous 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 le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital avec issue fatale possible) et nécessite un traitement immédiat (voir rubrique 4.8). Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

### Système rénal et urinaire

Une cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine a été rapportée (voir rubrique 4.8). Les patients qui reçoivent de la ciprofloxacine doivent être bien hydratés et toute alcalinité excessive de l'urine doit être évitée.

### Altération de la fonction rénale

Comme la ciprofloxacine est largement éliminée par voie rénale sous forme inchangée, un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale, comme cela est décrit à la rubrique 4.2, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables du médicament due à une accumulation de la ciprofloxacine.

### Système hépatobiliaire

On a rapporté des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique potentiellement létale avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Il faut arrêter le traitement s'il apparaît des signes et des symptômes de maladie hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou abdomen sensible à la palpation).

### Déficiences en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Des réactions hémolytiques ont été rapportées avec la ciprofloxacine chez des patients présentant une déficience en gluco-6-phosphate déshydrogénase. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins qu'on ne considère que le bénéfice potentiel l'emporte sur le risque éventuel. Dans ce cas, il faut surveiller la survenue possible d'une hémolyse.

### Résistance

Pendant ou après une cure de traitement par ciprofloxacine, on peut isoler des bactéries résistantes à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente. Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, et lorsqu'on traite des infections nosocomiales et/ou des infections dues à *Staphylococcus* et à des espèces *Pseudomonas*.

### Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut ainsi induire une augmentation de la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (p. ex. la théophylline, la clozapine, l'olanzapine, le ropinirole, la tizanidine, la duloxétine, l'agomélatine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Dès lors, chez les patients qui prennent ces substances en même temps que de la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un surdosage doivent être étroitement surveillés, et il pourra s'avérer nécessaire de déterminer les concentrations sériques (p. ex. de la théophylline) (voir rubrique 4.5).

### Méthotrexate

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

### Interaction avec les tests

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* pourrait donner des résultats faussement négatifs aux tests bactériologiques des patients traités à ce moment par ciprofloxacine.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par unité de dosage, c.-à-d. qu'il est essentiellement 'sans sodium ».

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

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

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

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine doit s'utiliser avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. antiarythmiques 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 polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (p. ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de polymères chélateurs du phosphate (comme le sévéramer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (p. ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces 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. En revanche, l'administration concomitante de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (p. ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

###### *Probénécide*

Le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine augmente les taux sériques de ciprofloxacine.

###### *Métoclopramide*

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (orale), ce qui se traduit par un délai plus court pour atteindre les 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 se traduit par une légère réduction de la  $C_{max}$  et de l'ASC de la ciprofloxacine.

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

###### *Tizanidine*

La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Dans une étude clinique menée chez des sujets sains, il y a eu une augmentation de la concentration sérique de tizanidine (augmentation de la  $C_{max}$  : 7 fois ; extrêmes : de 4 à 21 fois ; augmentation de l'ASC : 10 fois ; extrêmes : de 6 à 24 fois) lors d'administration concomitante avec la ciprofloxacine. L'augmentation du taux sérique de tizanidine est associée à un effet hypotenseur et sédatif plus marqué.

###### *Méthotrexate*

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque accru de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante n'est 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. Cela peut donner lieu à des effets indésirables induits par la théophylline qui peuvent, dans de rares cas, mettre la vie du patient en danger ou s'avérer fatals. Pendant l'utilisation de cette combinaison, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose de théophylline doit être diminuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

### *Autres dérivés de la xanthine*

Lors d'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation des taux sériques de ces dérivés xanthiques a été rapportée.

### *Phénytoïne*

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux sériques de phénytoïne telles qu'une surveillance des taux de la substance active est recommandée.

### *Ciclosporine*

Une augmentation transitoire de la concentration de créatinine sérique a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Dès lors, il est nécessaire de contrôler souvent (deux fois par semaine) les concentrations de créatinine sérique chez ces patients.

### *Antagonistes de la vitamine K*

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut augmenter ses effets anticoagulants. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, si bien qu'il est difficile d'évaluer la contribution de la ciprofloxacine à l'augmentation de l'INR (rapport international normalisé). L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (p. ex. la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone ou la fluindione).

### *Duloxétine*

On a démontré dans des études cliniques 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 qu'on ne dispose pas de données cliniques concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à observer des effets similaires lors d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

### *Ropinirole*

Une étude clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, se traduit par une augmentation de la  $C_{\max}$  et de l'ASC du ropinirole de respectivement 60 % et 84 %. Un monitoring des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique approprié sont recommandés pendant et peu après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

### *Lidocaïne*

On a démontré chez des sujets en bonne santé que l'utilisation concomitante de médicaments contenant de la lidocaïne et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, réduit de 22 % la clairance de la lidocaïne intraveineuse. Bien que le traitement par lidocaïne soit bien toléré, une interaction possible avec la ciprofloxacine, associée à des effets indésirables, peut se produire lors d'administration concomitante.

### *Clozapine*

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les taux sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentés de respectivement 29 %

et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement approprié de la posologie de la clozapine sont conseillés pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

#### *Sildénafil*

La  $C_{max}$  et l'ASC du sildénafil ont été augmentées d'environ deux fois chez des sujets en bonne santé après une dose orale de 50 mg administrée en même temps que 500 mg de ciprofloxacine. Dès lors, la prudence s'impose lorsqu'on prescrit de la ciprofloxacine en même temps que du sildénafil, en prenant en considération les risques et les bénéfices.

#### *Agomélatine*

Dans le cadre d'études cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, en tant qu'inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibe sensiblement le métabolisme de l'agomélatine, entraînant une augmentation de l'exposition à l'agomélatine 60 fois plus importante. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction éventuelle avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus suite à une administration concomitante (voir rubrique 4.4 « Cytochrome P450 »).

#### *Zolpidem*

L'administration concomitante avec la ciprofloxacine peut augmenter les taux sanguins de zolpidem ; l'association n'est donc pas recommandée.

### **4.6 Grossesse et allaitement**

#### Grossesse

Les données disponibles concernant l'administration de ciprofloxacine à des femmes enceintes n'indiquent pas de toxicité malformative ou fœto-néonatale de la ciprofloxacine. Les études animales n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction. Chez de jeunes animaux et des animaux en phase prénatale exposés à des quinolones, on a observé des effets sur le cartilage immature ; on ne peut dès lors exclure que le médicament puisse endommager le cartilage articulaire de l'organisme immature ou du fœtus humain (voir rubrique 5.3).

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

#### Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque potentiel de lésion 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 affecter le temps de réaction. Par conséquent, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut être altérée.

### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables (EI) médicamenteux les plus fréquemment rapportés sont des nausées et de la diarrhée.

Les EI identifiés dans les études cliniques et au cours de la pharmacovigilance avec Ciprofloxacine (oral, intraveineux et en thérapie séquentielle), classés par catégories de fréquence, sont mentionnés ci-dessous. L'analyse des fréquences tient compte des données concernant l'administration à la fois orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent</b> ≥ 1/100 à < 1/10	<b>Peu fréquent</b> ≥ 1/1 000 à < 1/100	<b>Rare</b> ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	<b>Très rare</b> < 1/10 000	<b>Fréquence indéterminée</b> (ne peut être estimé sur la base des données disponibles)
<b>Infections et infestations</b>		Surinfections mycosiques			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		Eosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (menaçant le pronostic vital) Aplasie médullaire (menaçant le pronostic vital)	
<b>Affections du système immunitaire</b>			Réaction allergique Œdème allergique/ œdème de Quincke	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (menaçant le pronostic vital) (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 éventuellement aboutir à des idéations/pensées suicidaires, à une tentative de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant éventuellement aboutir à des idéations/pensées suicidaires, à une tentative de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4)	Manie, hypomanie
<b>Affections du système nerveux*</b>		Céphalées Étourdissements Troubles du	Paresthésie et dysesthésie Hypoesthésie	Migraine Troubles de la coordination	Neuropathie périphérique et neuropathie

		sommeil Troubles du goût	Tremblement Crises épileptiques (y compris état de mal épileptique, voir rubrique 4.4) Vertiges	Troubles de la (dé)marche Troubles du nerf olfactif Hypertension intracrânienne et pseudotumeur cérébrale	multiple (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires*</b>			Troubles visuels (p. ex. diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe*</b>			Acouphène Perte auditive/altération de l'audition		
<b>Affections cardiaques**</b>			Tachycardie		Arythmies ventriculaires et torsades de pointes (rapportées principalement chez des patients présentant des facteurs de risque pour l'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé à l'ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9).
<b>Affections vasculaires**</b>			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vasculite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulence	Diarrhée associée à la prise d'antibiotiques, y compris une colite pseudomembraneuse	Pancréatite	
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant très rarement vers une insuffisance hépatique potentiellement létale) (voir rubrique 4.4)	

<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		Eruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4).	Pétéchies Erythème polymorphe Erythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital)	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), syndrome DRESS
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques*</b>		Douleurs musculo-squelettiques (p. ex. douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgie	Myalgie Arthrite Tonus musculaire augmenté et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture tendineuse (principalement du tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie grave (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Insuffisance rénale	Défaillance rénale Hématurie, Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b>		Asthénie Fièvre	Œdème Transpiration (hyperhidrose)		
<b>Investigations</b>		Elévation des phosphatases alcalines sanguines	Augmentation de l'amylase		Augmentation du rapport normalisé international (chez les patients traités par antagonistes 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 mentionnée ci-dessus fait référence aux données recueillies dans des études menées chez des adultes. Chez les enfants, 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

### **4.9 Surdosage**

On a rapporté qu'un surdosage de 12 g a induit des symptômes de toxicité légers. On a signalé qu'un surdosage aigu de 16 g a induit une insuffisance rénale aiguë.

Les symptômes d'un surdosage consistent en 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 signalée.

En dehors des mesures d'urgence habituelles, p. ex. une vidange gastrique, suivie de charbon activé, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire et l'acidité, si nécessaire, pour éviter une cristallurie. Une hydratation correcte doit être assurée aux patients. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de la ciprofloxacine administrée en doses excessives.

Seule une faible quantité de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

En cas de surdosage, il faut mettre en œuvre un traitement symptomatique. Un monitoring ECG doit être mis en place, en raison de la possibilité d'un allongement de l'intervalle QT.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, code ATC : J01MA02

#### Mécanisme d'action

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

#### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

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* à la ciprofloxacine peut se développer par mutations successives des sites cibles 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, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs, voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou pompe à efflux de la substance active 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 EUCAST (Tableau des Valeurs critiques cliniques EUCAST v. 4.0, en vigueur depuis le 01-01-2014)*

<b>Microorganismes</b>	<b>Sensibles</b>	<b>Résistants</b>
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	S ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/L
Streptocoques des groupes A, B, C, G	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>2</sup>	S ≤ 0,12 mg/l	R > 2 mg/l
Streptocoques du groupe viridans	-	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,5 mg/l <sup>3</sup>	R > 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>4</sup>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Anaérobies à Gram positif	-	-
Anaérobies à Gram négatif	-	-
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Campylobacter jejuni</i> et <i>coli</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Corynebacterium</i> spp. sauf <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Valeurs critiques non liées à l'espèce <sup>6</sup>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> Les valeurs critiques se rapportent à un traitement à dose élevée.

<sup>2</sup> Les *S. pneumoniae* de type sauvage ne sont pas considérées comme sensibles à la ciprofloxacine et sont dès lors classées comme intermédiaires.

<sup>3</sup> Des isolats présentant des valeurs de CMI supérieures à la valeur critique de sensibilité sont très rares ou n'ont pas encore été rapportés. Les tests d'identification et de sensibilité antimicrobienne réalisés sur un tel isolat doivent être répétés et si le résultat est confirmé, l'isolat doit être envoyé à un laboratoire de référence. Aussi longtemps qu'il n'y a pas de données concernant la réponse clinique pour des isolats confirmés avec des valeurs de CMI supérieures à la valeur critique de résistance actuelle, ils doivent être rapportés comme résistants.

- <sup>4</sup> Les valeurs critiques s'appliquent uniquement à l'utilisation en prophylaxie de l'infection méningococcique.
- <sup>5</sup> Les valeurs critiques s'appliquent à une dose orale de 500 mg x 2 (ou à une dose aussi faible que 250 mg x 2 pour les infections urinaires non compliquées) à 750 mg x 2, et à une dose intraveineuse de 400 mg x 2 à 400 mg x 3.

La prévalence de la résistance acquise de certaines espèces peut varier géographiquement et dans le temps et il est souhaitable d'obtenir une information locale sur la résistance, surtout lors du traitement d'infections graves. Il convient de demander au besoin un avis d'expert lorsque la prévalence locale de la résistance est telle que l'utilité de l'agent peut être, du moins dans certaines infections, mise en doute.

Classification des espèces pertinentes 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 POUR LESQUELLES LA RESISTANCE PEUT CONSTITUER UN 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 INTRINSEQUEMENT RESISTANTES**

##### **Micro-organismes aérobies à Gram positif**

*Actinomyces*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*

##### **Micro-organismes aérobies à Gram négatif**

*Stenotrophomonas maltophilia*

##### **Micro-organismes anaérobies**

A l'exception de ceux énumérés ci-dessus

##### **Autres micro-organismes**

*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*

\* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées

+ Taux de résistance  $\geq 50$  % dans un ou plusieurs pays de l'UE.

(S): Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

(1): Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* ; ces études montrent que l'antibiothérapie instaurée précocement après l'exposition permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin traitant doit se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux 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 de 20 à 50 % environ de l'ensemble des staphylocoques et est habituellement plus élevée dans les isolats nosocomiaux.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

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

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

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

### Distribution

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et possède un volume de distribution important 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, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil urogénital (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 : déséthylènciprofloxacine (M 1), sulphociprofloxacine (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 de l'isoenzyme 1A2 du CYP450.

### Élimination

La ciprofloxacine est excrétée dans une large mesure sous forme inchangée 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	Fèces
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance 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 se fait principalement par sécrétion transintestinale active et par métabolisation.

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 et âgés de moins de 1 an, la  $C_{max}$  était de 6,1 mg/l (extrêmes : 4,6-8,3 mg/l) après une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle était de 7,2 mg/l (extrêmes : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'ASC étaient respectivement de 17,4 mg\*h/l (extrêmes : 11,8-32,0 mg\*h/l) et de 16,5 mg\*h/l (extrêmes : 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 de pharmacocinétique de population d'enfants 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 buvable est comprise entre 50 et 80 %.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administration répétée, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Comme plusieurs autres quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Des données relatives à la photomutagenicité/photocarcinogénicité mettent en évidence le faible effet photomutagène ou phototumorigène de la ciprofloxacine *in vitro* et dans les expériences animales. Ces effets étaient comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

#### Tolérance articulaire

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations 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) n'ont pas révélé de lésions cartilagineuses. 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, modifications qui étaient encore observées après 5 mois.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Noyau :

cellulose microcristalline  
glycolate d'amidon sodique (type A)  
povidone 25000  
silice colloïdale anhydre  
acide stéarique  
stéarate de magnésium  
croscarmellose sodique

#### Pelliculage :

hypromellose  
macrogol 6000  
talc  
dioxyde de titane (E171)

### 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 Sandoz 250 mg comprimés pelliculés  
6, 10, 12, 14, 20, 28 et 100 comprimés pelliculés en plaquettes en PVC/aluminium ou PP/aluminium  
Conditionnements pour les hôpitaux contenant 20, 30, 50 (10 x 5) et 160 comprimés pelliculés

Ciprofloxacine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés  
10, 12, 14, 16, 20, 28, 50 (10 x 5) et 100 comprimés pelliculés en plaquettes en PVC/aluminium ou PP/aluminium  
Conditionnements pour les hôpitaux contenant 20, 30, 100, 120 et 160 comprimés pelliculés

Ciprofloxacine Sandoz 750 mg comprimés pelliculés  
10, 20 et 100 comprimés pelliculés en plaquettes en PVC/aluminium ou PP/aluminium  
Conditionnements pour les hôpitaux contenant 20, 30, 50 (10 x 5) et 160 comprimés pelliculés

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 MARCHE**

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Ciprofloxacine Sandoz 250 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/ALU): BE234035  
Ciprofloxacine Sandoz 250 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PP/ALU): BE423491  
Ciprofloxacine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/ALU): BE234044  
Ciprofloxacine Sandoz 500 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PP/ALU): BE423507  
Ciprofloxacine Sandoz 750 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PVC/ALU): BE234053  
Ciprofloxacine Sandoz 750 mg comprimés pelliculés (plaquettes en PP/ALU): BE423516

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

Date de première autorisation : 02 avril 2002

Date de dernier renouvellement : 26 juillet 2007

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

06/2021

