

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacine Teva 250 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine Teva 500 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine Teva 750 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

250 mg: Comprimés pelliculés blancs, biconvexes, ronds, portant l'inscription en creux « CIP 250 » avec une barre de cassure sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

500 mg: Comprimés pelliculés blancs, en forme de gélules, portant l'inscription en creux « CIP 500 » avec barre de cassure sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

750 mg: Comprimés pelliculés blancs, en forme de gélules, portant l'inscription en creux « CIP 750 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

On doit prendre en considération les directives officielles relatives à une utilisation correcte des antibactériens.

Adultes

- Infections des voies respiratoires inférieures dues à des bactéries à Gram négatif

- exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
Dans 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
- Infections urinaires
 - Cystite aiguë non compliquée. Dans 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
 - Urétrite et cervicite gonococciques lorsqu'elles sont dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
 - Orchi-épididymite, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae*
 - Infections génitales hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae*
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et du tissu mou dues à des bactéries à Gram négatif
- Otite externe maligne
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon par inhalation (prophylaxie après exposition et traitement curatif).
- La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée

Enfants et adolescents

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

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

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

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 à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et, chez l'enfant et l'adolescent, du poids corporel.

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

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

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

Adultes

| Indications | | Dose quotidienne en mg | Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale) |
|--|---|--|---|
| 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 la 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 | Cystite aiguë non compliquée | 250 mg deux fois par | 3 jours |

| | | | |
|--|--|--|---|
| voies urinaires (voir rubrique 4.4) | | jour à 500 mg deux fois par jour | |
| | | Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée | |
| | Cystite compliquée, Pyélonéphrite aiguë | 500 mg deux fois par jour | 7 jours |
| | Pyélonéphrite compliquée | 500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour | au moins 10 jours, peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (notamment en présence d'abcès) |
| | Prostatite bactérienne | 500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour | 2 à 4 semaines (aiguë), jusqu'à 4 à 6 semaines (chronique) |
| Infections de l'appareil génital | Urétrite et cervicite gonococciques dues à des souches de <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 |
| Infections gastro- intestinales et infections intra-abdominale s | Diarrhées dues 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 |
| | Diarrhées dues à <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 à Gram négatif | 500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour | 5 à 14 jours |
| Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif | 500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour | 7 à 14 jours | |
| Infections ostéoarticulaires | 500 mg deux fois par jour à | 3 mois maximum | |

| | | |
|---|--|--|
| | 750 mg deux fois par jour | |
| Aplasies fébriles lorsque la fièvre est suspectée d'être d'origine bactérienne. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles. | 500 mg deux fois par jour à 750 mg deux fois par jour | Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie. |
| Prophylaxie des infections invasives 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 fois par jour, avec un maximum de 750 mg par dose | 10 à 14 jours |
| 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 |

Personnes âgées

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

Patients avec insuffisance rénale et hépatique

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

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

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients 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 indépendamment des repas. S'ils sont pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. Les comprimés de ciprofloxacine peuvent être pris au cours d'un repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, ils ne doivent pas être administrés en même temps que des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des boissons enrichies en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) lorsque ces produits ou boissons sont pris seuls en dehors des repas.

Par conséquent, les comprimés de ciprofloxacine doivent être administrés 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après la consommation de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux lorsque ces produits et boissons sont pris seuls en dehors des repas, tel que recommandé pour les médicaments contenant du calcium (voir rubrique 4.5, paragraphe Aliments et produits laitiers).

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

Les comprimés de ciprofloxacine ne doivent pas être écrasés et par conséquent ne sont pas adaptés au traitement des patients adultes et pédiatriques 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, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de 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 la ciprofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Infections sévères et infections mixtes par des agents pathogènes à Gram positif et anaérobies

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

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

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

Infections de l'appareil génital

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

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

Pour les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections urinaires

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

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

Infections intra-abdominales

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

Diarrhée du voyageur

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

Infections ostéoarticulaires

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

Maladie du charbon par inhalation

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

Population pédiatrique

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) au J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou les tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après une évaluation approfondie du rapport bénéfices/risques (voir rubrique 4.8).

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

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

Autres infections sévères spécifiques

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

L'utilisation de la ciprofloxacine dans ces infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce

domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.

Hypersensibilité

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

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

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

Tendinite et rupture des tendons

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

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

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

Patients atteints de myasthénie

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

Anévrisme aortique et de dissection aortique, 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.

Troubles de la vue

Les patients dont la vue s'altère ou qui ressentent des effets oculaires doivent immédiatement consulter un ophtalmologue.

Photosensibilité

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

Crises convulsives

On sait que la ciprofloxacine, comme les autres quinolones peut déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas de mal épiléptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles du SNC pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

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 la ciprofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Manifestations psychiatriques

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

psychotiques, des pensées ou comportements suicidaires se manifestent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Affections cardiaques

Il convient d'être prudent lors de l'utilisation des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'allongement de l'espace QT tels que :

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

Les patients âgés et les femmes pourraient être plus sensibles aux médicaments connus pour allonger l'espace QT. Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation des fluoroquinolones, y compris le ciprofloxacine, chez ces patients (voir rubriques 4.2 Patients âgées, 4.5, 4.8, et 4.9).

Dysglycémie

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

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Insuffisance rénale

Étant donné que la ciprofloxacine est largement excrétée sous forme inchangée par voie rénale, il est nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale, de la manière décrite à la rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables secondaire à l'accumulation de ciprofloxacine.

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients, à moins

que le bénéfice escompté du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, le patient doit être surveillé afin de détecter la survenue éventuelle d'une hémolyse.

Résistance

L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine. Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas*.

Cytochrome P450

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

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

Excipients

Sodium

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

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

Effets des 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 de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

Formation de complexes par chélation

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

Aliments et produits laitiers

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

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

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

Probénécide

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

Métoclopramide

Le métoclopramide accélère l'absorption de ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui diminue le délai d'obtention 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 induit 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 association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7, valeurs : 4 à 21 ; augmentation de l'ASC : d'un facteur 10, fourchette : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.

Méthotrexate

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

Théophylline

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut induire une augmentation indésirable de la concentration de théophylline sérique. Il peut en résulter des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, menacent le pronostic vital ou s'avèrent fatals. Lors d'une telle association, les concentrations sériques de théophylline devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

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

Phénytoïne

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut induire une augmentation ou une diminution des taux sériques de phénytoïne telles qu'il est recommandé de monitorer les concentrations.

Ciclosporine

Une élévation transitoire des concentrations sériques de créatinine a été observée en cas d'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (deux fois par semaine) les concentrations sériques de créatinine chez ces patients.

Antagonistes de la vitamine K

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

Duloxétine

Au cours des études cliniques, on a démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP450 1A2 tels que la fluvoxamine, peut donner lieu à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la duloxétine. Même si l'on ne dispose d'aucune donnée concernant une éventuelle interaction avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à des effets similaires en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4).

Ropinirole

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

Lidocaïne

On a démontré que chez des sujets sains, l'utilisation concomitante de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, induit une réduction de 22 % de la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. Même si le traitement par lidocaïne était bien toléré, une interaction éventuelle avec la ciprofloxacine peut survenir et induire des effets indésirables en cas d'administration concomitante.

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la

clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Sildénafil

Les valeurs C_{max} et AUC de Sildénafil étaient deux fois plus élevées chez les personnes en bonne santé après avoir pris simultanément une dose orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine. La rigueur est de mise lors de la prescription de ciprofloxacine en utilisant simultanément le sildénafil, en prenant en compte les risques.

Agomélatine

Dans les études cliniques, il a été démontré que fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibe fortement le métabolisme de l'agomélatine, résultant dans une augmentation de l'exposition à agomélatine fois 60. Bien que des données cliniques ne sont disponibles pour une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré du CYP450 1A2, des effets similaires peuvent être attendus lors de l'administration concomitante (voir 'Cytochrome P450' en rubrique 4.4).

Zolpidem

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter les niveaux sanguins de zolpidem, l'utilisation concomitante est déconseillée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne mettent en évidence aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

Allaitement

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

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ainsi qu'après la mise sur le marché de Ciprofloxacine Teva (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous

par catégories de fréquence. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données relatives à l'administration orale et à l'administration intraveineuse de la ciprofloxacine.

| Classe de systèmes d'organes | Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10 | Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100 | Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000 | Très rare < 1/10 000 | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|---|--|--|--|--|---|
| Infections et infestations | | Surinfections mycosiques | | | |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | Éosinophilie | Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie | Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (menaçant le pronostic vital) Aplasie médullaire (menaçant le pronostic vital) | |
| Affections du système immunitaire | | | Réaction allergique Œdème/ Œdème de Quincke allergique | Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (menaçant le pronostic vital) (voir rubrique 4.4.) Réaction de type maladie sérique | |
| Troubles endocriniens | | | | | Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | | Diminution de l'appétit | Hyperglycémie Hypoglycémie (voir rubrique 4.4) | | Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4). |
| Affections psychiatriques * | | Hyperactivité psychomotrice /agitation | Confusion et désorientation Réaction anxieuse Rêves anormaux Dépression | Réactions psychotiques (pouvant évoluer en des idées/pensées suicidaires ou en des tentatives de | Manie, incluant hypomanie |

| | | | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| | | | (pouvant évoluer en des idées/pensées suicidaires ou en des tentatives de suicide et un suicide réussi) (voir rubrique 4.4) Hallucinations | suicide et un suicide réussi) (voir rubrique 4.4) | |
| Affections du système nerveux* | | Céphalées Étourdissement Troubles du sommeil Dysgueusie | Paresthésie et dysesthésie Hypoesthésie Tremblements Crises convulsives (y compris état de mal épileptique) (voir rubrique 4.4.). Vertige | Migraine Troubles de la coordination Troubles de la marche/démarche Troubles du nerf olfactifs Hypertension intracrânienne et pseudotumeur cerebri | Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4) |
| Affections oculaires* | | | Troubles visuels (p. ex. diplopie) | Distorsion de la vision des couleurs | |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe* | | | Acouphène Perte auditive Troubles de l'audition | | |
| Affections cardiaques** | | | Tachycardie | | Arythmies ventriculaires et torsades de pointes (principalement rapportées auprès de patients ayant un facteur de risque pour l'allongement de l'intervalle QT), ECG: allongement de l'intervalle QT (voire rubrique 4.4 et 4.9) |
| Affections | | | Vasodilatation | Vascularite | |

| | | | | | |
|--|---------------------|--|--|---|--|
| vasculaires** | | | Hypotension Syncope | | |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Dyspnée (y compris affection asthmatique) | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées Diarrhée | Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences | Colite associée aux antibiotiques (très rarement avec issue fatale possible) (voir rubrique 4.4) | Pancréatite | |
| Affections hépatobiliaires | | Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine | Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite | Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) (voir rubrique 4.4) | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | Éruption cutanée Prurit Urticaire | Réactions de photosensibilisé (voir rubrique 4.4) | Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital) | Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques* | | Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgies | Myalgies Arthrite Augmentation du tonus et des crampes musculaires | Faiblesse musculaire Tendinite rupture des tendons (plus particulièrement du tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de | |

| | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|---|--------------------------------------|---|
| | | | | myasthénie grave (voir rubrique 4.4) | |
| Affections du rein et des voies urinaires | | Insuffisance rénale | Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration * | | Asthénie Fièvre | Œdème Sudation (hyperhidrose) | | |
| Investigations | | Élévation des phosphatases alcalines | Élévations des amylases | | Augmentation de l'INR (chez les patients traités par des 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 et des névralgies, fatigue, symptômes psychiatriques (y compris des troubles du sommeil, anxiété, des crises de panique, dépression et des idées suicidaires), troubles de la mémoire et de concentration, et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

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

Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, fatigue, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie.

Une toxicité rénale réversible a été décrite.

En plus des mesures d'urgence standards, p. ex. vidange gastrique suivie de l'administration de charbon actif, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et, si nécessaire, d'acidifier afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides à base de calcium ou de magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de la ciprofloxacine dans les cas de surdosage.

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

En cas de surdosage, instaurer un traitement symptomatique. Réaliser une surveillance par ECG en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT.

5. PROPRIÉTÉS 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 topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN bactérien.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanisme de résistance

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

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou pompe d'efflux actif des substances peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction des propriétés physicochimiques des différentes substances actives de cette classe

thérapeutique et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour chaque substance active. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés dans les isolats cliniques. Les mécanismes de résistance inactivant d'autres antibiotiques, tels que ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine. Une résistance plasmidique codée par les gènes qnr a été observée.

Points critiques des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité Européen sur les Antibiogrammes (EUCAST - *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) pour la ciprofloxacine et sont énumérés ci-dessous :

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

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

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

| |
|---|
| ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES |
| <u>Micro-organismes aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Micro-organismes anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Autres micro-organismes</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| ESPÈCES POUR LESQUELLES LA RÉSISTANCE PEUT CONSTITUER UN PROBLÈME |
| <u>Micro-organismes aérobies à Gram positif</u> |

| |
|---|
| <p><i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)</p> |
| <p><u>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i>⁺⁺ <i>Campylobacter</i> spp.⁺⁺ <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p> |
| <p><u>Micro-organismes anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p> |
| <p>ESPECES INTRINSEQUEMENT RESISTANTES</p> |
| <p><u>Micro-organismes aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p> |
| <p><u>Micro-organismes aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> |
| <p><u>Micro-organismes anaérobies</u> À l'exception de ceux énumérés ci-dessus</p> |
| <p><u>Autres micro-organismes</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> |
| <p>* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50% dans un ou plusieurs pays de l'UE (\$) : Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1): Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales provoquées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; 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. Le mode d'utilisation recommandé chez l'homme se fonde principalement sur les données de sensibilité <i>in vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées recueillies chez l'homme. L'administration pendant deux mois d'un traitement oral par ciprofloxacin à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme un moyen de prévention efficace de la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie</p> |

du charbon.

(2) Les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline expriment très fréquemment une corésistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méthicilline est d'environ de 20 à 50 % pour l'ensemble des staphylocoques et est généralement 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 l'administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques augmentent proportionnellement à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg.

La biodisponibilité absolue de la substance active inchangée est d'environ 70-80%.

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

Distribution

La liaison de la ciprofloxacine aux protéines est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et présente un volume de distribution important à l'équilibre, de 2-3 l/kg de poids corporel. Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide des vésicules dues aux cantharides) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Biotransformation

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

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.

Élimination

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

| Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose) | | |
|---|-------------------------------|--------|
| | Administration par voie orale | |
| | Urine | Faeces |
| Ciprofloxacine | 44,7 | 25,0 |
| Metabolites (M ₁ -M ₄) | 11,3 | 7,5 |

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

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

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques 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 (intervalle : 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 (intervalle : 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 (intervalle : 11,8-32,0 mg*h/L) et de 16,5 mg*h/L (intervalle : 11,0-23,8 mg*h/L) dans ces mêmes groupes d'âge.

Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celui rapporté chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse des paramètres pharmacocinétiques de patients pédiatriques atteints de diverses infections, la demi-vie moyenne prévue chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension orale est comprise entre 50 et 80 %.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

Tolérance articulaire

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine peut provoquer des lésions au niveau des articulations porteuses chez l'animal immature. L'étendue des lésions au niveau des cartilages varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; les lésions peuvent être réduites en évitant des charges au niveau des articulations. Des études chez l'animal mature (rat, chien) n'ont pas révélé de lésions au niveau des cartilages. Une étude chez de jeunes chiens Beagle a provoqué de sévères modifications articulaires après deux semaines de traitement aux doses thérapeutiques; ces effets persistaient après 5 mois.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :

Cellulose microcristalline

Povidone K-30

CiprofloxacinTeva-skpf-Afsl-MAH Transfer-V36-Typell-dec25
Résumé des caractéristiques du produit

Croscarmellose sodique
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

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

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

Plaquettes transparentes ou blanc opaque en PVC/PVdC/aluminium dans une boîte en carton.

250 mg: Présentations : 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 et 160 comprimés pelliculés.

Emballages hospitaliers contenant 50 et 160 comprimés pelliculés.

500 mg: Présentations : 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100, 120 (dose unitaire) et 160 comprimés pelliculés.

Emballages hospitaliers contenant 50, 100 et 160 comprimés pelliculés.

750 mg: Présentations : 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 et 160 comprimés pelliculés.

Emballages hospitaliers contenant 50, 100 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 MARCHÉ

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

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

250 mg: BE291444

500 mg: BE291453

750 mg: BE291462

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

- A. Date de première autorisation : 19/02/2007
- B. Date de dernier renouvellement : 18/3/2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 12/2025.
Date d'approbation du texte : 12/2025.