

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacin Viatri 200 mg/100 ml solution pour perfusion

Ciprofloxacin Viatri 400 mg/200 ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 flexibag de 100 ml respectivement 200 ml de Ciprofloxacin Viatri solution pour perfusion, contient respectivement 200 mg ou 400 mg de ciprofloxacin.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque flexibag de 100 ml contient 5,0 grammes de glucose (sous forme de glucose monohydraté).

Chaque flexibag de 200 ml contient 10,0 grammes de glucose (sous forme de glucose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacin Viatri est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacin avant d'initier le traitement.

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

Chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif :
 - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
En cas d'exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive, Ciprofloxacin Viatri doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Cystite aiguë non compliquée

En cas de cystite aiguë non compliquée, Ciprofloxacine Viatris doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.

- Pyélonéphrite aiguë
- Infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite bactérienne
- Orchi-épididymite y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles

Lorsque les infections de l'appareil génital citées ci-dessus sont suspectées ou confirmées à *Neisseria gonorrhoeae*, il est particulièrement important de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale de cette bactérie à la ciprofloxacine et de confirmer sa sensibilité à l'antibiotique par des tests microbiologiques.

- 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
- Infections ostéoarticulaires
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)
- La ciprofloxacine peut être utilisée dans le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie dépend de l'indication, de la gravité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et, du poids de l'enfant et de l'adolescent.

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

Après avoir initié le traitement par voie intraveineuse, un relais par voie orale sous forme de comprimés ou de suspension peut être envisagé selon le contexte clinique et l'avis du médecin. Il sera alors instauré dès que possible. 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.

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections urinaires	Pyélonéphrite aiguë et compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite bactérienne	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours

Résumé des caractéristiques du produit

	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
	Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Infections ostéoarticulaires	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Au max. 3 mois
	Patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
	Maladie du charbon, prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	400 mg 2 fois/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 le relais par voie orale dès que possible)
Mucoviscidose	10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 14 jours
Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë	6 mg/kg 3 fois/jour à 10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon, prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour pour un maximum de 400 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	Selon le type d'infection

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m ²)	Créatinine sérique (μmol/l)	Dose intraveineuse (mg)
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	200-400 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	200-400 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	200-400 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	200-400 mg toutes les 24 h

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les insuffisants hépatiques.

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacin Viatri doit être examinée visuellement avant utilisation et ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

La ciprofloxacin doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est 60 minutes.

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacin Viatri et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacin Viatri. Une perfusion lente dans une grosse veine permettra de limiter la gêne ressentie par le patient et de réduire les risques d'irritation veineuse.

La solution pour perfusion peut être injectée soit directement soit après mélange avec d'autres solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.6).

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 ciprofloxacin et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram positif et anaérobies

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

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

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

Infections de l'appareil génital

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

Pour les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacin 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 ciprofloxacin 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* – la 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.

Infections intra-abdominales

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

Diarrhée du voyageur

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

Infections ostéoarticulaires

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

Maladie du charbon

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

Population pédiatrique

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

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

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

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

Autres infections sévères spécifiques

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

L'utilisation de la ciprofloxacine dans ces infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut, n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.

Hypersensibilité

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

Effets cardiovasculaires et cerebrovasculaires

Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Le syndrome de Kounis a été défini comme un ensemble de symptômes cardiovasculaires secondaires à une réaction allergique ou d'hypersensibilité associée à la vasoconstriction des artères coronaires et pouvant potentiellement provoquer un infarctus du myocarde.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

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

Tendinite et rupture des tendons

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

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

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

Patients atteints de myasthénie

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

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

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

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation attentive des bénéfices potentiels et des risques encourus, et qu'après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques en cas d'antécédents familiaux confirmés d'anévrisme, ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou en cas d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

- à la fois à l'anévrisme ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple 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 exemple 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 exemple 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 immédiatement 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 vision

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

Photosensibilité

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

Crises convulsives

La ciprofloxacine comme les autres quinolones est connue pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas de crises comitiales ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire, ont été

rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les patients traités par ciprofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).

Manifestations psychiatriques

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

Troubles 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 (par exemple antiarythmiques des classes IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques)
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple hypokaliémie, hypomagnésémie)
- une pathologie cardiaque (par exemple une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie)

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent l'intervalle QTc. C'est pourquoi, la prudence s'impose lorsqu'on utilise des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, dans ces populations.

(Voir rubrique 4.2 Chez le patient âgé, rubrique 4.5, rubrique 4.8, rubrique 4.9).

Dysglycémie

Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients diabétiques 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

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Résistance

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe la CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par exemple théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomelatine). Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par exemple 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).

Interaction avec les tests de laboratoire

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

Réaction au site d'injection

Des réactions locales au site d'injection ont été rapportées lors de l'administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes lorsque la durée de la perfusion est inférieure ou égale à 30 minutes. Elles peuvent se manifester par des réactions cutanées locales disparaissant rapidement à l'issue de la perfusion. L'utilisation ultérieure d'administrations intraveineuses n'est pas contre-indiquée, à moins que les réactions se reproduisent ou s'aggravent.

Charge en glucose

Ciprofloxacine Viatris 200 mg/100 ml solution pour perfusion contient 5 g de glucose par dose de 100 ml de solution pour perfusion. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.

Ciprofloxacine Viatris 400 mg/200 ml solution pour perfusion contient 10 g de glucose par dose de 200 ml de solution pour perfusion. Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré.

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine doit être utilisée avec précaution chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple les antiarythmiques des classes IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

Probenécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7 ; extrêmes : 4 à 21 ; augmentation de l'aire sous la courbe : d'un facteur 10 ; extrêmes : 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.

Méthotrexate

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

Théophylline

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline, qui rarement mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

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

Phénytoïne

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.

Cyclosporine

Une augmentation transitoire du taux sérique de la créatinine a été observée lorsque de la ciprofloxacine et des médicaments contenant de la cyclosporine ont été administrés simultanément. Dès lors, il est souvent (deux fois par semaine) nécessaire de contrôler les taux sériques de créatinine chez ces patients.

Antagonistes de la vitamine K

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antagoniste de la vitamine K peut augmenter les effets anticoagulants de cette dernière. Une augmentation de l'activité de l'anticoagulant oral a été mise en évidence chez un grand nombre de patients sous antibiotiques, y compris les fluoroquinolones. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part des fluoroquinolones dans l'augmentation de l'INR (rapport international normalisé). Il est recommandé de contrôler fréquemment l'INR pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (par exemple 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, telle que la fluvoxamine, peut entraîner une augmentation de l'AUC 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

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

Lidocaïne

On a démontré chez des sujets sains 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 possible interaction 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 concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Sildénafil

La $C_{\max}$ et l'ASC du sildénafil ont été augmentées d'environ deux fois chez des sujets sains 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 les études cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP450 1A2, inhibe sensiblement la métabolisation de l'agomélatine, entraînant une augmentation de l'exposition à l'agomélatine d'un facteur 60. En dépit de l'absence de données cliniques quant à une éventuelle interaction avec la ciprofloxacine, inhibiteur modéré du CYP450 1A2, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (voir 'Cytochrome P450' sous la rubrique 4.4)

Zolpidem

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes 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 agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées, les diarrhées, les vomissements, les élévations transitoires des transaminases, les éruptions cutanées et les réactions au site d'injection et de perfusion.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de Ciprofloxacine Viatris (traitement oral, intraveineux et traitement séquentiel) sont énumérés ci-dessous par fréquences. L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	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 Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital)	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique Œdème allergique/œdème de Quincke	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4). Réaction de type maladie sérique	
Affections endocriniennes					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir section 4.4)		Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques (*)		Hyperactivité psychomotrice/agitation	Confusion et désorientation Réaction d'anxiété Rêves anormaux Dépression (pouvant culminer en idéations/pensées suicidaires ou tentatives de suicide et suicide accompli) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant culminer en idéations/pensées suicidaires ou tentatives de suicide et suicide accompli) (voir rubrique 4.4)	Manie, incluant hypomanie
Affections du système nerveux (*)		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblement Crises convulsives (y compris état de mal épileptique) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudo-tumor cerebri	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires (*)			Troubles de la vision (par ex., diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	

Résumé des caractéristiques du produit

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de l'oreille et du labyrinthe (*)			Acouphènes Surdité / altération de l'audition		
Affections cardiaques (**)			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, torsades de pointes (surtout rapportées chez des patients avec facteurs de risque pour un allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9), syndrome de Kounis.
Affections vasculaires (**)			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro- intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (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 mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4).	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens- Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Classe de système d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections musculosquelettiques et systémiques (*)		Douleurs musculosquelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration (*)	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Œdème Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Élévation de l'amydasémie		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 et des névralgies, fatigue, symptômes psychiatriques (notamment des troubles du sommeil, de l'anxiété, des attaques de panique, une dépression et des idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la concentration, 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).

Les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les patients recevant le traitement par voie intraveineuse ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué :

Fréquent	Vomissements, élévation transitoire des transaminases, éruption cutanée
Peu fréquent	Thrombocytopénie, thrombocytémie, confusion et désorientation, hallucinations, paresthésie et dysesthésie, crises convulsives, vertige, troubles de la vision, surdité, tachycardie, vasodilatation, hypotension, insuffisance hépatique transitoire, ictère cholestatique, insuffisance rénale, œdèmes
Rare	Pancytopenie, aplasie médullaire, choc anaphylactique, réactions psychotiques, migraine, troubles olfactifs, altération de l'audition, vascularite, pancréatite, nécrose hépatique, pétéchies, rupture des tendons

Chez l'enfant

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

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

Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.

En plus des mesures d'urgence standard, par ex., une vidange gastrique, suivie de charbon de bois activé, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de la ciprofloxacine administrée en doses excessives.

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

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 : fluoroquinolone, code ATC : J01MA02

Mécanisme d'action

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanisme de résistance

La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance

clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine.

Une résistance plasmidique codée par les gènes *qnr* a été observée.

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes :

Seuils des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour les tests de sensibilité ont été établis par le Comité européen des antibiogrammes (EUCAST) pour la ciprofloxacine et sont énumérés ci-dessous:

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecialis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)

<u>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>*
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

* L'efficacité clinique a été démontrée pour des 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 effectuées par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité *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 doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

(2) Les souches de *S.aureus* résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Suite à une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, la concentration sérique maximale moyenne est atteinte à la fin de la perfusion. La pharmacocinétique de la ciprofloxacine est linéaire jusqu'à une dose de 400 mg administrée par voie intraveineuse.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques résultant d'un traitement intraveineux administré en deux fois par jour et trois fois par jour, n'a fait apparaître aucun signe d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.

Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures,

permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

Une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures et une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures sont bioéquivalentes en termes d'AUC.

La C_{max} obtenue avec 400 mg administrés en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures a été similaire à celle observée pour une dose orale de 750 mg.

Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures et une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures sont équivalentes en termes d'AUC.

Distribution

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %) et la ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée. Le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 l/kg de masse corporelle.

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et 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 : deséthylenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro* mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des iso-enzymes 1A2 du CYP450.

Élimination

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale.

Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)		
	Administration par voie intraveineuse	
	Urine	Fécès
Ciprofloxacine	61,5	15,2
Métabolites (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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

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

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Une étude menée chez l'enfant a montré que la C_{max} et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'AUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).

Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la C_{max} a été de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/l (intervalle : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'AUC ont été respectivement de 17,4 mg.h/l (intervalle : 11,8-32,0 mg.h/l) et de 16,5 mg.h/l (intervalle : 11,0-23,8 mg.h/l) dans ces mêmes groupes d'âge.

Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celles rapportées chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population d'enfants atteints de diverses infections, la demi-vie prédictive moyenne chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension buvable est comprise entre 50 et 80 %.

5.3 Données de sécurité précliniques

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

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

Tolérance articulaire :

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose monohydrate
Acide lactique
Acide chlorhydrique
Eau pour injections

Teneur en glucose : 5 g/100 ml

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

À moins que sa compatibilité avec d'autres solutions / médicaments ait été confirmée, la solution pour perfusion doit toujours être administrée seule. Les signes visuels d'incompatibilité sont, entre autres, la précipitation, l'opacification et la décoloration.

Il existe une incompatibilité avec toutes les solutions pour perfusion / tous les médicaments physiquement ou chimiquement instables au pH des solutions (pénicillines, solutions d'héparine, par exemple), en particulier en combinaison avec des solutions adaptées à un pH alcalin (pH des solutions de ciprofloxacine : 3,9 - 4,5).

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ciprofloxacine Viatris 200 mg/100 ml solution pour perfusion : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ciprofloxacine Viatris 400 mg/200 ml solution pour perfusion : Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ciprofloxacine Viatris 200 mg/100 ml : boîtes de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 flexibags (PVC) de 100 ml.

Ciprofloxacine Viatris 400 mg/200 ml : boîtes de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 flexibags (PVC) de 200 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution de Ciprofloxacine Viatris pour perfusion est compatible avec les solutions suivantes : solution physiologique de NaCl, solution de Ringer et lactate de Ringer, solution de glucose à 5% et 10%, solution de fructose à 10% et solution de glucose à 5% avec 0,225 % de NaCl ou 0,45 % de NaCl.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ViatriX
Terhulpesteenweg 6A
1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ciprofloxacine Viatris 200 mg/100 ml solution pour perfusion : BE276674

Ciprofloxacine Viatris 400 mg/200 ml solution pour perfusion : BE276683

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

Date de première autorisation : 07 novembre 2005

Date de dernier renouvellement : 04 octobre 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d'approbation AFMPS : 06/2026