RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacine EG 250 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine EG 500 mg comprimés pelliculés
Ciprofloxacine EG 750 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciprofloxacine EG 250 mg:
Un comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté.
Ciprofloxacine EG 500 mg:
Un comprimé pelliculé contient 500 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté.
Ciprofloxacine EG 750 mg:
Un comprimé pelliculé contient 750 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Apparence des comprimés:
Ciprofloxacine EG 250 mg: comprimés pelliculés blancs ou jaunâtre, ronds (diamètre 11 mm), biconvexes. Ligne de cassure sur les deux faces et à côté, l'impression C250 sur une face.

Ciprofloxacine EG 500 mg: comprimés pelliculés blancs ou jaunâtres, ovales (8,2 × 17 mm), biconvexes. Ligne de cassure sur une face et à côté, l'impression C500 sur une face.

Ciprofloxacine EG 750 mg: comprimés pelliculés blancs ou jaunâtres, ovales (10×19 mm), biconvexes. Ligne de cassure sur une face et à côté, l'impression C750 sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine EG 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 ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

Chez l'adulte
- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif

  - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans le cas de broncho-pneumopathie chronique obstructive, le ciprofloxacine 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. Dans le cas de cystite aiguë non compliquée, le ciprofloxacine doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections, sont jugés inappropriés.
- Pyélonéphrite aiguë
- Infections compliquées des voies urinaires
- Prostatite bactérienne
- Infections de l'appareil génital
  - Urétrite et cervicite gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible
  - Orchi-épididymite y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae* sensibles.
- 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 maligne externe
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)
- La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée

Population pédiatrique
- Infections broncho-pulmonaires dues à *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose
- Infections urinaires compliquées 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).

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

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.

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 éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)**
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Cystite aiguë non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite aiguë	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite Compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite bactérienne	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite Gonococciques dues à une souche de *Neisseria gonorrhoeae* sensible	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 14 jours

	souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles		
Infections gastrointestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues auxbactéries telles que *Shigella* spp. Autres que *Shigella dysenteriae* de type 1 et traitement empirique de la diarrhée severe du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à *Shigella dysenteriae* de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à *Vibrio cholerae*	500 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 à 14 jours
Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au max. 3 mois
Patients neutropéniques dont la fièvre est suspectée d'être due à une infection bactérienne .La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*		500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon, prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement *per os* si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*

Population pédiatrique

Indications	**Dose quotidienne en mg**	**Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)**
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour	10 à 21 jours

aiguë	avec un maximum de 750 mg par dose	
Maladie du charbon, prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement *per os* si le contexte clinique le justifie. 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 avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à *Bacillus anthracis*
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez les personnes âgées

Chez les personnes âgées, 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 m²]	**Créatinine sérique [µmol/l]**	**Dose orale [mg]**
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle
30 – 60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, sans être croqués. Ils peuvent être pris indépendamment des repas. S'ils sont ingérés à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. Les comprimés de ciprofloxacine ne doivent pas être pris avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la ciprofloxacine, 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 ciprofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par ciprofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).

Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram positif et anaérobies
La ciprofloxacine 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 ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.

Infections à streptocoques (y compris à Streptococcus pneumoniae)
La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.

Infections de l'appareil génital
Les urétrites et cervicites gonococciques, les orchi-épididymites et 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 orchi-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 d'antibiotique, 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 utilisé 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 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 traitant doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Population pédiatrique
L'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit 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) à jour +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 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 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 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 cérébrovasculaires
Des cas de syndrome de Kounis ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Le syndrome de Kounis est défini comme un ensemble de symptômes cardiovasculaires

secondaires à une réaction allergique ou d'hypersensibilité associée à une constriction des artères coronaires et pouvant conduire à un infarctus du myocarde.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles des médicaments
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 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 dissection aortique
Des études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme et de dissection de l'aorte, en particulier chez les patients âgés, et de régurgitation des valves aortiques et mitrales après la prise de fluoroquinolones. Des cas d'anévrisme aortique et de dissection, parfois compliqués par une rupture (y compris des cas mortels), et de régurgitation/incompétence de l'une des valves cardiaques ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir section 4.8).

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux positifs de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients chez lesquels un anévrisme aortique et/ou une dissection aortique ou une valvulopathie préexistants ont été diagnostiqués, ou en présence d'autres facteurs de risque ou d'autres conditions prédisposant
- à la fois à l'anévrisme et à la dissection aortiques et à la régurgitation/incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan ou le syndrome d'Ehlers-Danlos, le syndrome de Turner, la maladie de Behçet, l'hypertension, la polyarthrite rhumatoïde) ou en outre

- pour l'anévrisme et la dissection de l'aorte (par exemple, troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes, ou athérosclérose connue, ou syndrome de Sjögren) ou en plus
- en cas de régurgitation/incompétence de la valve cardiaque (par exemple, endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme aortique, de dissection et de rupture peut également être accru chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleur abdominale, thoracique ou dorsale soudaine, les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin dans un service d'urgence.

Les patients doivent être invités à consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de palpitations cardiaques ou d'apparition d'un œdème au niveau de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Traduit avec DeepL.com (version gratuite)
Troubles visuels
En cas d'altération de la vision ou de tout effet oculaire, consulter immédiatement 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 La ciprofloxacine, tout comme les autres quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas de statut épileptique 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 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. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Troubles cardiaques
La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de fluoroquinolones, y compris ciprofloxacine, chez les patients présentant des facteurs de risque connus pour un allongement de l'intervalle QT, tels que:
- syndrome de QT long congénital
- utilisation concomitante de médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques)
- déséquilibre électrolytique non corrigé (p. ex. hypokaliémie, hypomagnésiémie)
- maladie cardiaque (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, bradycardie)

Les personnes âgées et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments allongeant l'intervalle QTc. Dès lors, la prudence est de rigueur chez ces populations lors de l'utilisation de fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine. (Voir rubriques 4.2 « Personnes 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
Etant donné que la ciprofloxacine est largement excrétée de manière inchangée par les reins, une adaptation posologique est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, comme décrit sous la rubrique 4.2, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables suite à une accumulation de la ciprofloxacine.

Système hépatobiliaire
Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapports avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels que 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 suivie.

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. théophylline, clozapine, olanzapine, 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 pourra être 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 tests bactériologiques des patients traités par ciprofloxacine.

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine:

Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT
La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de ciprofloxacine, tout comme d'autres fluoroquinolones, chez les patients traités avec des médicaments connus pour allonger intervalle QT (p. ex. les antiarythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

Formation de complexes par chélation
L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (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 substances.
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 du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

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

Métoclopramide
Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (orale) de manière à ce que les concentrations plasmatiques maximales soient plus rapidement atteintes. La disponibilité biologique de la ciprofloxacine n'était pas affectée.

Oméprazole
L'administration concomitante de médicaments contenant de la ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole diminue légèrement la C_{max} et l'ASC 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 medicaments 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.

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

Antagonistes de la vitamine K
L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut augmenter les effets anticoagulants de ce dernier. 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 (rapport international normalisé). L'INR doit être fréquemment contrôlé pendant et peu après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (p. ex. la warfarine, l'acénocoumarol, le phenprocoumon ou la fluindione).

Glibenclamide
Dans quelques cas particuliers, l'administration concomitante de médicaments contenant de la ciprofloxacine et de médicaments contenant du glibenclamide peut intensifier l'action du glibenclamide (hypoglycémie).

Duloxétine
Les études cliniques ont révélé que l'utilisation concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP450 1A2 tels que fluvoxamine, peut donner lieu à une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de duloxétine. Malgré l'absence de données cliniques concernant une interaction éventuelle avec la

ciprofloxacine, l'on peut s'attendre à des effets similaires lors d'une 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
Chez des sujets sains, il a été démontré que l'utilisation concomitante de médicaments contenant de la lidocaïne et de médicaments contenant de la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, réduit la clairance de la lidocaïne intraveineuse de 22%. Bien que le traitement par lidocaïne soit bien toléré, une interaction éventuelle avec la ciprofloxacine associée aux effets indésirables peut survenir lors d'une 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
Chez des sujets sains, la C_{max} et l'ASC du sildénafil avaient approximativement doublé après administration orale d'une dose de 50 mg administrée simultanément avec 500 mg de ciprofloxacine. Dès lors, la prudence est de rigueur lors de la prescription concomitante de ciprofloxacine et de sildénafil tout en considérant les risques et bénéfices.

Agomélatine
Des études cliniques ont démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP450 1A2, inhibe sensiblement le métabolisme de l'agomélatine, ce qui augmente l'exposition à l'agomélatine avec un facteur 60. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible pour une interaction éventuelle avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de CYP450 1A2, on peut s'attendre à des effets similaires en cas d'administration concomitante ('Cytochrome P450' dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi').

Zolpidem
L'administration concomitante de ciprofloxacine peut augmenter les taux sanguins de zolpidem. L'utilisation concomitante n'est pas recommandée.

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 foetale/néonatale de 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 articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du foetus 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 et les diarrhées.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de ciprofloxacine (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 systèmes d'organes	**Fréquent** ≥ 1/100 à < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000 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 mycotiques			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	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 prognostic 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 rubrique 4.4)		Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4).
Affections Psychiatriques*		Hyperactivité psychomotrice / agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression	Réactions psychotiques (potentiellement débouchant sur des idées/pensées suicidaires ou des	Manie, hypomanie

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥ 1/100 à < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000 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)
			(potentiellement débouchant sur des idées/pensées suicidaires ou des tentatives de suicide et un suicide complété) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	tentatives de suicide et un suicide complété) (voir rubrique 4.4)	
Affections du système nerveux[*]		Céphalées Étourdisse-ments Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (y compris status épileptique) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudotumor cerebri	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires[*]			Troubles de la vision (p. ex. diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe[*]			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire et torsades de pointes (principalement rapportées chez les patients avec des facteurs de risque pour un allongement de l'intervalle QT), allongement du QT sur l'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 gastrointes-tinales et abdominales Dyspepsie Flatulences	Colite associée aux Antibiotiques (très rarement avec issue fatale éventuelle) (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
Affections		Élévation des	Insuffisance	Nécrose	

Classe de systèmes d'organes	**Fréquent** ≥ 1/100 à < 1/10	**Peu fréquent** ≥ 1/1 000 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)
Hépatobiliaires		transaminases Élévation de la bilirubine	hépatique Ictère cholestatique Hépatite	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 Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms DRESS
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses*		Douleurs Musculo-squelettiques (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		Dysfonction-nement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulointerstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*		Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Élévation de l'amylasémie		Augmentation de l'INR (rapport international normalisé) (chez les patients traités avec 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, des symptômes

psychiatriques (y compris les troubles du sommeil, l'anxiété, les crises de panique, la dépression et les idées suicidaires), troubles de la mémoire et de la 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).

Population pédiatrique
L'incidence des arthropathies (arthralgie, arthrite) 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 :

Belgique
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
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.
Les symptômes du surdosage sont les suivants: étourdissements, tremblements, céphalées, 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, p. ex. le vidange ventriculaire suivi par du charbon 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 en théorie réduire l'absorption de la ciprofloxacine lors d'un surdosage.
L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10%).

Dans le cas d'un surdosage, un traitement symptomatique doit être appliqué. Un contrôle de l'ECG doit avoir lieu, étant donné 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 bactericide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et 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 et 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 entrainant 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.

Critères d'interprétation des tests de sensibilité

Les critères d'interprétation de la CMI (concentration minimale inhibitrice) pour les antibiogrammes ont été établis par le Comité européen des tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST) pour la ciprofloxacine et sont énumérés ici :
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.

Les informations suivantes correspondent aux données harmonisées européennes d'octobre 2008.

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif *Bacillus anthracis* (1)
Aérobies à Gram négatif *Aeromonas* spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri*

Francisella tularensis *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** *Legionella* spp. *Moraxella catarrhalis** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp.* *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Anaérobies *Mobiluncus*
Autres *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Aérobies à Gram positif *Enterococcus faecalis* ($) *Staphylococcus* spp.* (2)
Aérobies à Gram négatif *Acinetobacter baumannii*+ *Burkholderia cepacia*+* *Campylobacter* spp.+* *Citrobacter freundii** *Enterobacter aerogenes* *Enterobacter cloacae** *Escherichia coli** *Klebsiella oxytoca* *Klebsiella pneumoniae** *Morganella morganii** *Neisseria gonorrhoeae** *Proteus mirabilis** *Proteus vulgaris** *Providencia* spp. *Pseudomonas aeruginosa** *Pseudomonas fluorescens* *Serratia marcescens**
Anaérobies *Peptostreptococcus* spp. *Propionibacterium acnes*
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
Aérobies à Gram positif *Actinomyces* *Enteroccus faecium* *Listeria monocytogenes*
Aérobies à Gram négatif *Stenotrophomonas maltophilia*
Anaérobies A l'exception de celles listées ci-dessus
Autres

Mycoplasma genitalium *Ureaplasma urealitycum*

* 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 corésistance 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
Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et importante, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise. Après administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg. La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %. Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

Distribution
La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et 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 et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) 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: deséthylèneciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les metabolites présentent une activité antimicrobienne *in- vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère.
La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.

Elimination

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, 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	**Fécès**
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M1–M4)	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 ml/kg/h et la clairance 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'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 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'ASC 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 préclinique

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 risqué 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 photomutagénèse/photocancérogénèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in- vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire:
Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque 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

Cellulose microcristalline
Crospovidone
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC/aluminium

Ciprofloxacine EG 250 mg:	10, 12, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimés pelliculés
Ciprofloxacine EG 500 mg:	10, 12, 16, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimés pelliculés
Ciprofloxacine EG 750 mg:	10, 12, 20, 30, 50, 60, 90, 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ciprofloxacine EG 250 mg:	BE240861
Ciprofloxacine EG 500 mg:	BE240886
Ciprofloxacine EG 750 mg:	BE240904

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

Date de première autorisation: 28 novembre 2005
Date de dernier renouvellement: 4 mars 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation AFMPS : 06/2026.