

## RESUME DE CARACTERISTIQUES TECHNIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIPROFLOXACIN VIR 500 mg, comprimé pelliculé

CIPROFLOXACIN VIR 250 mg, comprimé pelliculé

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CIPROFLOXACIN VIR 500 mg, comprimé pelliculé. Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de ciprofloxacine (sous la forme de chlorhydrate).

CIPROFLOXACIN VIR 250 mg, comprimé pelliculé. Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine (sous la forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé. Ronds, blancs et lisses.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine VIR comprimés pelliculés 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
  - Exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, 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 de bronchectasie
  - Pneumonies
- Otites moyennes chroniques purulentes
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
  - Cystite aiguë non compliquée. Dans la cystite aiguë non compliquée, Ciprofloxacine Vir 500 mg, 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
  - Urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - Orchi-épididymites, 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* sensible
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Otites malignes externes
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections chez les patients atteints de neutropénie
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- 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

#### Chez l'enfant et l'adolescent

- 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**

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 de la peau de de tissus mous) 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 | Exacerbations aiguës de sinusite chronique | 500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour                                        | 7 à 14 jours                                                                                                                                    |
|                                           | Otites moyennes chroniques purulentes      | 500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour                                        | 7 à 14 jours                                                                                                                                    |
|                                           | Otites malignes externes                   | 750 mg 2 fois/jour                                                             | 28 jours et jusqu'à 3 mois                                                                                                                      |
| Infections urinaires                      | Cystites aiguës non compliquées            | 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. |                                                                                                                                                 |

|                                                                           |                                                                                                                                                                                         |                                               |                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                           | Cystites compliquées,<br>Pyélonéphrites aiguës                                                                                                                                          | 500 mg 2<br>fois/jour                         | 7 jours                                                                                                                                                          |
|                                                                           | Pyélonéphrites compliquées                                                                                                                                                              | 500 mg 2<br>fois/jour à 750<br>mg 2 fois/jour | au moins 10 jours;<br>peut être<br>poursuivi pendant<br>plus de 21 jours<br>dans certaines<br>situations<br>particulières (telles<br>que la présence<br>d'abcès) |
|                                                                           | Prostatites bactériennes                                                                                                                                                                | 500 mg 2<br>fois/jour à 750<br>mg 2 fois/jour | 2 à 4 semaines<br>(aiguë) à 4 à 6<br>semaines<br>(chronique)                                                                                                     |
| Infections de<br>l'appareil génital                                       | Urétrites et cervicites<br>gonococciques dues à des<br>souches de <i>Neisseria<br/>gonorrhoeae</i> sensibles                                                                            | 500 mg en dose<br>unique                      | 1 jour (dose unique)                                                                                                                                             |
|                                                                           | Orchi-épididymites et<br>infections gynécologiques<br>hautes y compris les infections<br>dues à des souches<br>de <i>Neisseria<br/>gonorrhoeae</i> sensibles                            | 500 mg 2<br>fois/jour à 750<br>mg 2 fois/jour | au moins 14 jours                                                                                                                                                |
| Infections gastro-<br>intestinales et<br>infections intra-<br>abdominales | Diarrhées dues aux bactéries<br>telles que <i>Shigella</i> spp. autres<br>que <i>Shigella dysenteriae</i> de typ<br>e 1 et traitement empirique<br>de la diarrhée sévère du<br>voyageur | 500 mg 2<br>fois/jour                         | 1 jour                                                                                                                                                           |
|                                                                           | Diarrhées dues à <i>Shigella<br/>dysenteriae</i> de type 1                                                                                                                              | 500 mg 2<br>fois/jour                         | 5 jours                                                                                                                                                          |
|                                                                           | Diarrhées dues à <i>Vibrio<br/>cholerae</i>                                                                                                                                             | 500 mg 2<br>fois/jour                         | 3 jours                                                                                                                                                          |
|                                                                           | Fièvre typhoïde                                                                                                                                                                         | 500 mg 2<br>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                                                                   |
|  | Traitement des 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.                                                | 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 <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                                                                                                   | 500 mg 1 fois/jour                      | 1 jour (dose unique)                                                             |
|  | Maladie du charbon: prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée. | 500 mg en dose unique                   | 60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i> |

*Chez l'enfant et l'adolescent*

| Indications                                       | Dose quotidienne en mg                                                         | Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 avec un maximum de 750 mg par dose | 10 à 21 jours                                                                               |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                |                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> 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 <i>Bacillus anthracis</i> |
| Autres Infections sévères                                                                                                                                                                                                                                                               | 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose                        | Selon le type d'infections                                                       |

#### 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<br>[ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] | Créatinine sérique<br>[μmol/l] | Dose orale<br>[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 débiter le traitement par une administration intraveineuse de ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.

#### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

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

##### *Infections sévères et infections mixtes par des 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*

L'orchépididymite et les maladies inflammatoires pelviennes peuvent être causées par *Neisseria gonorrhoeae* résistant aux fluoroquinolones. La ciprofloxacine doit être administrée en concomitance avec d'autres agents antibactériens appropriés, à moins que l'on puisse exclure la présence de *Neisseria gonorrhoeae* résistant à la ciprofloxacine. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

##### *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 d'autres agents antibactériens en fonction des résultats microbiologiques.

##### *Maladie du charbon par inhalation*

L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in-vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Le prescripteur doit se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux 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. 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.

#### *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 indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

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

#### Tendinite et rupture des tendons

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

Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir, dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement. 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. (voir rubrique 4.8).

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 car 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'insuffisance des valves cardiaques (par ex. troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde ou encore
- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore
- à la régurgitation/l'insuffisance des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque de dissection et d'anévrisme aortique et de rupture peut également être augmenté chez les patients traités de façon concomitante par des corticostéroïdes systémiques.

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être recommandé aux patients de contacter immédiatement un médecin ou un service d'urgences médicales

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition récente de palpitations cardiaques ou d'apparition d'un œdème abdominal ou des membres inférieurs.

#### Troubles de la vision

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

#### 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 sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. 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 dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées d'automutilation. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

#### Troubles cardiaques

Etant donné que le ciprofloxacine est lié à certains cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8) il faut d'être prudent avec les patients qui ont risque d'arythmies du type Torsades de Pointes.

#### Dysglycémie

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

#### 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.

#### 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 ou 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 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 le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. 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).

#### 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 :**

##### 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 sévéamer), 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.

##### Probénécide

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 Cmax: 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.

#### **Anticoagulants oraux**

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Une augmentation de l'activité des anticoagulants oraux chez les patients recevant agents antibactériens, les fluoroquinolones incluses, on a été reporté fréquemment. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR (« *International Normalized Ratio* »).

L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une Anticoagulant orale.

#### **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 Cmax 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.

#### 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).

### **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 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 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. Etant 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 rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de la 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<br><br>≥ 1/100 à < 1/10 | Peu fréquent<br><br>≥ 1/1 000 à < 1/100 | Rare<br><br>≥ 1/10 000 à < 1/1 000                                                                   | Très rare<br><br>< 1/10 000                                                                                                                        | Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Infections et infestations                          |                                  | Surinfections mycotiques                | La colite associée aux antibiotiques (très rarement, avec possibilité de décès) (voir section 4.4)   |                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| Affections hématologiques et du système lymphatique |                                  | Éosinophilie                            | Leucopénie<br>Anémie<br>Neutropénie<br>Leucocytose<br>Thrombocytopénie<br>Thrombocytémie             | Anémie hémolytique<br>Agranulocytose<br>Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital)<br>Aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital) |                                                                                   |
| Affections du système immunitaire                   |                                  |                                         | Réaction allergique<br><br>Œdème / angioedème allergique                                             | Réaction anaphylactique<br><br>Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)<br><br>Réaction de type maladie sérique |                                                                                   |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition          |                                  | Anorexie                                | Hyperglycémie                                                                                        |                                                                                                                                                    |                                                                                   |
| Affections psychiatriques*                          |                                  | Hyperactivité psychomotrice/agitation   | Confusion et désorientation<br>Réactions d'anxiété<br>Rêves anormaux<br>Dépression<br>Hallucinations | Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4)                                                                                                         |                                                                                   |
|                                                     |                                  | Céphalées                               | Paresthésie et dysesthésie                                                                           | Migraine                                                                                                                                           |                                                                                   |

|                                                        |          |                                             |                                                 |                                      |                                                                                      |
|--------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections du système nerveux*                         |          | Étourdissements                             | Hypo-esthésie                                   | Trouble de la coordination           | Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)                                         |
|                                                        |          | Troubles du sommeil                         | Tremblements                                    | Trouble de la marche                 |                                                                                      |
|                                                        |          | Troubles du goût                            | Crises convulsives (voir rubrique 4.4)          | Troubles de l'olfaction              |                                                                                      |
|                                                        |          |                                             | Vertige                                         | Hypertension intracrânienne          |                                                                                      |
| Affections oculaires*                                  |          |                                             | Troubles de la vision                           | Distorsion de la vision des couleurs |                                                                                      |
| Troubles endocriniens                                  |          |                                             |                                                 |                                      | Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)                  |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe*              |          |                                             | Acouphènes<br>Surdité/ altération de l'audition |                                      |                                                                                      |
| Affections cardiaques***                               |          |                                             | Tachycardie                                     |                                      | Arythmie ventriculaire<br><br>Allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes ** |
| Affections vasculaires***                              |          |                                             | Vasodilatation<br>Hypotension<br>Syncope        | Vascularite                          |                                                                                      |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales |          |                                             | Dyspnée (y compris affection asthmatique)       |                                      |                                                                                      |
| Affections gastro-intestinales                         | Nausées  | Vomissements                                |                                                 | Pancréatite                          |                                                                                      |
|                                                        | Diarrhée | Douleurs gastro-intestinales et abdominales |                                                 |                                      |                                                                                      |
|                                                        |          | Dyspepsie                                   |                                                 |                                      |                                                                                      |
|                                                        |          | Flatulences                                 |                                                 |                                      |                                                                                      |

|                                                            |  |                                                                                                           |                                                         |                                                                                                                                                           |  |
|------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Affections hépatobiliaires                                 |  | Élévation des transaminases                                                                               | Insuffisance hépatique                                  | Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)                 |  |
|                                                            |  | Élévation de la bilirubine                                                                                | Ictère cholestatique<br>Hépatite                        |                                                                                                                                                           |  |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané              |  | Éruption cutanée                                                                                          |                                                         | Pétéchies                                                                                                                                                 |  |
|                                                            |  | Prurit                                                                                                    |                                                         | Érythème polymorphe                                                                                                                                       |  |
|                                                            |  | Urticaire                                                                                                 | Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)      | Érythème noueux<br>Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)<br>Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) |  |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctives* |  | Douleurs musculo-squelettiques (par ex. douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) | Myalgie                                                 | Faiblesse musculaire                                                                                                                                      |  |
|                                                            |  | Arthralgie                                                                                                | Arthrite<br>Augmentation du tonus musculaire et crampes | Tendinite<br>Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)<br>Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4) |  |
|                                                            |  |                                                                                                           | Insuffisance rénale                                     |                                                                                                                                                           |  |

|                                                                 |  |                                                   |                                                             |  |  |
|-----------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--|--|
| <b>Affections du rein et des voies urinaires</b>                |  | Dysfonctionnement rénal                           | Hématurie                                                   |  |  |
|                                                                 |  |                                                   | Cristallurie (voir rubrique 4.4)                            |  |  |
|                                                                 |  |                                                   | Néphrite tubulo- interstitielle                             |  |  |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</b> |  | Asthénie                                          | Œdèmes                                                      |  |  |
|                                                                 |  | Fièvre                                            | Sudation (hyperhidrose)                                     |  |  |
| <b>Explorations complémentaires</b>                             |  | Élévation des phosphatases alcalines dans le sang | Niveau anormal de Prothrombine<br>Élévation de l'amylasémie |  |  |

\*De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4)

\*\* Ces réactions ont été signalées pendant la période post-commercialisation et ont été principalement observées chez les patients présentant davantage de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir section 4.4)

\*\*\* Des cas de dissection et d'anévrisme aortiques, parfois compliqués de rupture (voire mortels), et de régurgitation/insuffisance de l'une ou l'autre des valves cardiaques ont été rapportés chez des patients recevant des fluoroquinolones (voir rubrique 4.4).

#### 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 le système national de déclaration

#### **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 exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, 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.

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

## **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 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.

#### **Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamie :**

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) 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 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 (faible niveau de résistance) a été observée.

#### **Spectre d'activité antibactérienne :**

Les points de coupure séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes :

Recommandations EUCAST

| Micro-organismes                                                 | Sensible                   | Résistant               |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Entérobactéries                                                  | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  | $R > 1 \text{ mg/l}$    |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                                          | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  | $R > 1 \text{ mg/l}$    |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                        | $S \leq 1 \text{ mg/l}$    | $R > 1 \text{ mg/l}$    |
| <i>Staphylococcus</i> spp.1                                      | $S \leq 1 \text{ mg/l}$    | $R > 1 \text{ mg/l}$    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> et<br><i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  | $R > 0,5 \text{ mg/l}$  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                     | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                    | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Points de coupure non liés à l'espèce *                          | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$  | $R > 1 \text{ mg/l}$    |

1*Staphylococcus* spp. – les points de coupure définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.

\* Les points de coupure non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

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**

**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* (\$)

**ESPÈCES OÙ LA RÉSISTANCE ACQUISE PEUT ÊTRE UN PROBLÈME****Aérobies à Gram positif**

*Enterococcus faecalis* (\$)  
*Staphylococcus* spp.\* (2)

**Aérobies à Gram négatif**

*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>  
*Burkholderia cepacia*<sup>+</sup>\*  
*Campylobacter* spp.<sup>+</sup>\*  
*Citrobacter freundii*\*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*  
*Neisseria gonorrhoeae*\*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*\*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Serratia marcescens*\*

**Anaérobies**

*Peptostreptococcus* spp.  
*Propionibacterium acnes*

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Aérobies à Gram positif</b><br><i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus</i><br><i>Faecium</i> <i>Listeria</i><br><i>monocytogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Aérobies à Gram négatif</b><br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Anaérobies</b><br>A l'exception de celles listées ci-dessus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Autres</b><br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>reaplasma urealitycum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <p>* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.</p> <p>+ Taux de résistance <math>\geq 50\%</math> dans un ou plusieurs pays de l'UE</p> <p>(§) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise</p> <p>(1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; 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 <i>in-vitro</i> 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.</p> <p>(2) Les souches de <i>S.aureus</i> 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.</p> |

## 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<sub>max</sub>) 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.

### **Métabolisme ou biotransformation**

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir: deséthylenciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in- vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes du CYP4501A2.

### **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                         | Fèces |
| 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.

### **Chez l'enfant**

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Une étude menée chez l'enfant a montré que la C<sub>max</sub> et l'ASC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 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 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**

Noyau : amidon de maïs, cellulose microcristalline, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol 6000.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver dans un endroit sec au-dessous de 30° dans l'emballage original. Préserver de la lumière.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Emballages de 1, 14 et 500 comprimés. Blister Aluminium/Aluminium. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

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

INDUSTRIA QUÍMICA Y FARMACÉUTICA VIR, S.A.

C/ Laguna nº 66-68-70, Pol. Ind. Urtinsa II

28923 Alcorcón, MADRID

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

(En Espagne)

- Ciprofloxacin VIR 250 mg comprimé pelliculé EFG: 62.966
- Ciprofloxacin VIR 500 mg comprimé pelliculé EFG: 62.708

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

Janvier 2000

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

Novembre 2020