ANSM - Mis à jour le : 08/10/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CIPROFLOXACINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ciprofloxacine..... 500 mg

Sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

CIPROFLOXACINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé sécable est indiqué 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.

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

Chez l'adulte

- infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif :
  - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive. Dans l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, CIPROFLOXACINE SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé sécable 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 SANDOZ 500 mg, comprimé pelliculé sécable 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* sensibles,

- infections gastro-intestinales (par exemple, 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 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).

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 exemple, *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 exemple, 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	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 (voir rubrique 4.4)	Cystites aiguës non compliquées	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour Chez les femmes non ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	3 jours
	Cystites compliquées, pyélonéphrites aiguës	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrites compliquées	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)
	Prostatites bactériennes	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	Urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que *Shigella* spp. autres que *Shigella dysenteriae* de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère 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
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 *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 pyélonéphrites aiguës	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 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

Patients âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique

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

Clairance de la créatinine [mL/min/1,73 m^2]	Créatinine sérique [µmol/L]	Dose 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 peuvent être pris au cours d’un repas contenant des produits laitiers ou des boissons enrichies en minéraux. Cependant, ils ne doivent pas être administrés en même temps que des produits laitiers (par exemple, lait, yaourt) ou des boissons enrichies en minéraux (par exemple, jus d'orange enrichi en calcium) lorsque ces produits ou boissons sont pris seuls en dehors des repas. Par conséquent, les comprimés de ciprofloxacine doivent être administrés 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après la consommation de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux lorsque ces produits et boissons sont pris seuls en dehors des repas, tel que recommandé pour les médicaments contenant du calcium (voir rubrique 4.5 Aliments et boissons).

En cas d’atteinte sévère ou si le patient est dans l’incapacité d’avaler les comprimés (par exemple, 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.

Les comprimés de ciprofloxacine ne doivent pas être écrasés et par conséquent ne sont pas adaptés au traitement des patients adultes et enfants ne pouvant pas avaler des comprimés. Chez ces patients, une autre formulation (suspension buvable) peut être utilisée.

Si une dose est oubliée, elle doit être prise immédiatement ou au plus tard 6 heures avant la prochaine dose prévue. S’il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et le traitement doit être poursuivi comme prescrit avec la prochaine dose prévue. Ne pas prendre de dose double pour compenser la dose oubliée.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

Infections sévères et infections mixtes par des 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 de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections urinaires

La résistance de *Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie au sein de l'Union Européenne. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, pouvant être utilisée dans le traitement des cystites non compliquées 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 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 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.

Chez des animaux immatures, la ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses. 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 (décelées sur la base des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Etant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement

ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques. (Voir rubrique 4.8).

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats 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 (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 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'une augmentation du risque d'anévrisme aortique et de dissection aortique, 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 soigneuse du rapport bénéfice/risque et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale ou de valvulopathie cardiaque congénitale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme aortique et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistant(e), ou présentant d'autres facteurs de risque ou affections prédisposant :

- à la fois à l'anévrisme aortique ou la dissection aortique et à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par exemple, troubles du tissu conjonctif tels que syndrome de Marfan ou syndrome d'Ehlers-Danlos, syndrome de Turner, maladie de Behçet, hypertension artérielle, polyarthrite rhumatoïde) ou encore

- à l'anévrisme et la dissection aortiques (par ex. les troubles vasculaires tels que l'artérite de Takayasu ou l'artérite à cellules géantes [maladie de Horton], l'athérosclérose connue, ou le syndrome de Sjögren) ou encore

- à la régurgitation/l'incompétence des valves cardiaques (par ex. endocardite infectieuse).

Le risque d'anévrisme et de dissection aortiques, ainsi que de rupture des valves aortiques peut également être augmenté chez les patients traités simultanément par des corticostéroïdes systémiques.

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

Il convient de conseiller aux patients de consulter immédiatement un médecin en cas de dyspnée aiguë, d'apparition de nouvelles palpitations cardiaques ou du développement d'un œdème de l'abdomen ou des membres inférieurs.

Troubles de la vision

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. Des cas d'état de mal 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 dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Si une dépression, des réactions psychotiques, des pensées ou comportements suicidaires se manifestent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Troubles cardiaques

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie),
- une pathologie cardiaque (par exemple une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations (voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Dysglycémie

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

Système gastro-intestinal

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

péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Système rénal et urinaire

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

Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Une adaptation posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme mentionné en rubrique 4.2, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables due à une accumulation de ciprofloxacine.

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.

Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas*.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par exemple théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, 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 exemple théophylline) (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

Liés aux excipients

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

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 ciprofloxacine, comme d’autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l’intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques 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 exemple calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par exemple le sévélamer ou le carbonate de lanthane), de sucralfate ou d’antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par exemple 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 boissons

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

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

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.

Métoclopramide

Le métoclopramide accélère l’absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution du Tmax de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n’a été observé.

Oméprazole

L’administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l’oméprazole conduit à une légère diminution de la concentration maximale et de l’aire sous la courbe de la ciprofloxacine.

Fer

Diminution de l’absorption digestive des fluoroquinolones.

Prendre les sels de fer à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif)

Possible majoration du risque de tendinopathie, voire de rupture tendineuse (exceptionnelle), particulièrement chez les patients recevant une corticothérapie prolongée.

Sucralfate

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre le sucralfate à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures si possible).

Zinc

Diminution de l'absorption digestive des fluoroquinolones. Prendre les sels à distance des fluoroquinolones (plus de 2 heures, si possible).

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

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

Méthotrexate

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

Théophylline

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

Autres dérivés de la xanthine

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

Phénytoïne

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

Ciclosporine

Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.

Antivitamines K

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. 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 antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).

Duloxétine

Dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la

ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (voir rubrique 4.4).

Ropinirole

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

Lidocaïne

Il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22 %. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Sildénafil

La concentration maximale et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit donc être effectuée avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.

Mycophénolate mofétil

Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

Strontium

Diminution de l'absorption digestive de strontium. Prendre le strontium à distance des fluoroquinolones (plus de deux heures, si possible).

Caféine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par diminution de son métabolisme.

Agomélatine

Dans les essais cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (voir rubrique 4.4, « Cytochrome P450 »).

Zolpidem

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de zolpidem : une utilisation simultanée 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 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 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 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** ? 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	**Fré ind** (ne est bas dor dis
Infections et infestations		Surinfections mycotiques			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Eosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose 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 pronostic vital) (voir rubrique 4.4) Réaction de type maladie sérique	
Troubles endocriniens				Syn séc ina d'h ant (SI
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)		Co hyp (vo 4.4
Affections psychiatriques*	Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4)	Ma con hyp
Affections du système nerveux*	Céphalées Etourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (incluant des états de mal épileptique) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudo-tumeur cérébrale	Neu pér pol (vo)

Affections oculaires*			Troubles de la vision (par exemple diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe*			Acouphènes Surdité / altération de l'audition		
Affections cardiaques**			Tachycardie		Ary ver tors poi (ra prir che pat pré fac risc d'a l'int
					Allo l'int obs enr EC rub 4.9
Affections vasculaires**			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	

Affections hépatobiliaires		Elévation des transaminases Elévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4)	Pétéchies Erythème polymorphe Erythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	Pus exa aig gér (PE Syn d'hy mé (DR syn
Affections musculo-squelettiques et systémiques*	Arthropathie (dans la population pédiatrique)	Douleurs musculo-squelettiques (par exemple : douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		

Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)	
Investigations	Elévation des phosphatases alcalines	Elévation de l'amylasémie	Aug l'IN Inte Nor ») (pat par ant

* De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies et des névralgies, fatigue, symptômes psychiatriques (incluant troubles du sommeil, anxiété, attaques de panique, dépression et 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).

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

Population pédiatrique

L'incidence des arthropathies (arthralgie, arthrite) mentionnée ci-dessus fait référence aux données recueillies lors des études 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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. Les anti-acides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.

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

En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance par ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone, code ATC : J01MA02.

Mécanisme d'action

La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la 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/pharmacodynamique

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

Mécanisme de résistance

La résistance in-vitro peut se développer par mutations successives 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.

Concentrations critiques

Les concentrations critiques ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par le *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour la ciprofloxacine et sont les suivantes :

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

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable

d’obtenir un avis spécialisé lorsque l’intérêt du médicament dans certains types d’infections peut être mis en cause du fait du niveau de la prévalence de la résistance locale.

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES

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

RESISTANCE ACQUISE ? 10 %

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 co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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 (AUC) 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 : déséthylèneciprofloxacine (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 1A2 du CYP450.

Élimination

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 (M_1-M_4)	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_{max} et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'AUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour).

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

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

5.3. Données de sécurité 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 : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique de type A, povidone K25, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, acide stéarique, croscarmellose sodique.
Pelliculage : hypromellose (E464), macrogol 6000, dioxyde de titane (E171), talc.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 12, 16, 20, 30, 50, 100, 120 ou 160 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ou (PP/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

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 367 830 0 3 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 831 7 1 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 832 3 2 : 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

- 34009 367 834 6 1 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 566 413 0 7 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 835 2 2 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 566 414 7 5 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 566 415 3 6 : 120 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 566 417 6 5 : 160 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 367 836 9 0 : 10 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 367 837 5 1: 12 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 367 838 1 2: 16 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 367 839 8 0 : 20 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 566 418 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 367 840 6 2 : 50 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 566 419 9 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 566 421 3 7 : 160 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I