

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIPRONAT®IV

Ciprofloxacin

1.1 Dosage 200 mg/100ml**1.2 Forme pharmaceutique** Solution pour perfusion (IV)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacin.

Excipient à effet noir : chlorure de sodium

La teneur en chlorure de sodium est de 900 mg (15,4 mmol).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution limpide, incolore à légèrement jaunâtre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cipronat 200 mg/100 ml solution pour perfusion IV 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 à la ciprofloxacin avant d'instaurer le traitement.

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

Indication chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif :
 - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente

- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
 - o Pyélonéphrite aiguë
 - o Pyélonéphrite compliquée
 - o Prostatite bactérienne
- Infections de l'Orchi-épididymite y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae*
- Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et du tissu mou dues à des bactéries à Gram négatif
- Otite maligne externe
- Infections ostéoarticulaires
- Traitement des infections chez les patients neutropéniques
- Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Indications chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- 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 sévérité et du siège de l'infection, de la sensibilité du/des pathogène(s) responsable(s) à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient et, chez l'enfant et l'adolescent, du poids corporel.

La durée du traitement dépend de la gravité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique.

Après avoir initié le traitement par voie intraveineuse, un relais par voie orale sous forme de comprimés ou de suspension peut être envisagé selon le contexte clinique et l'avis du médecin. Il sera alors instauré dès que possible. En cas d'atteinte sévère ou si le patient est dans l'incapacité d'avaler les comprimés (par ex. patients alimentés par sonde), il est recommandé de débiter le traitement par une administration intraveineuse de ciprofloxacine jusqu'à ce qu'un relais par voie orale soit possible.

Le traitement des certaines infections dues à bactéries (p. 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 (p. ex. maladies inflammatoires pelviennes, infections intraabdominales, infections chez les patients neutoniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du/des pathogène(s) concerné(s).

Chez l'adulte

Indication		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires inférieures		400 mg deux à trois fois par jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg deux à trois fois par jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique	400 mg deux à trois fois par jour	7 à 14 jours
	Otite externe maligne	400 mg trois fois par jour	28 jours à 3 mois
Infections des voies urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg deux à trois fois par jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (notamment en présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg deux à trois fois par jour	aiguë : 2 à 4 semaines

Indication		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg deux à trois fois par jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues à des agents pathogènes bactériens tels que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg deux fois par jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg deux fois par jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg deux fois par jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg deux fois par jour	7 jours
	Infections intraabdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg deux à trois fois par jour	5 à 14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg deux à trois fois par jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg deux à trois fois par jour	au max. 3 mois
Traitement ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		400 mg deux à trois fois par jour	le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		400 mg deux fois par jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Population pédiatrique

Indication	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Mucoviscidose	10 mg/kg 3 fois par jour, avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	6 à 10 mg/kg 3 fois par jour, avec un maximum de 400 mg par dose.	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 à 15 mg/kg 2 fois par jour, avec un maximum de 400 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	10 mg/kg 3 fois par jour, avec un maximum de 400 mg par dose	Selon le type d'infections

Patients âgés

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m ²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose intraveineuse [mg]
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	200-400 mg toutes les 24 h

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

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

Mode d'administration

La solution de Cipronat 200 mg/100 ml solution pour perfusion IV doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

Cipronat IV solution pour perfusion doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est 60 minutes.

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 30 minutes pour la solution de 200 mg/100 ml de Cipronat .

Une perfusion lente dans une grosse veine permettra de limiter la gêne ressentie par le patient et de réduire les risques d'irritation veineuse.

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Administration concomitante de 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.

Infections sévères et infections mixtes à pathogènes à Gram positif et anaérobies

La ciprofloxacine en monothérapie par ciprofloxacine ne convient pas pour traiter des infections sévères et des infections qui pourraient être dues à des pathogènes à Gram positif ou anaérobies. Dans ces infections, la ciprofloxacine doit être administrée conjointement à d'autres antibactériens appropriés.

Infections streptococciques (y compris *Streptococcus pneumoniae*)

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections streptococciques en raison d'une efficacité insuffisante.

Infections de l'appareil génital

Les orchio-épididymites et infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine), sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours d'antibiotique, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections urinaires

La résistance d'*Escherichia coli*, qui est le pathogène le plus couramment impliqué dans les infections des voies urinaires, aux fluoroquinolones varie dans le monde. Les prescripteurs doivent tenir compte de la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones. La dose unique de ciprofloxacine pouvant être utilisée dans les cystites non compliquées chez les femmes non-ménopausées devrait être associée à une efficacité plus faible que le traitement de longue durée. Ceci doit être pris en compte, d'autant plus en considérant l'augmentation du taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones.

Infections intra-abdominales

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

Diarrhée du voyageur

Le choix de la ciprofloxacine doit tenir compte des informations concernant la résistance à la ciprofloxacine parmi les pathogènes pertinents dans les pays visités.

Infections ostéoarticulaires

La ciprofloxacine doit s'utiliser en association avec d'autres antimicrobiens en fonction des résultats de la documentation microbiologique.

Maladie du charbon par inhalation

L'utilisation chez l'être humain se base sur des données de sensibilité *in vitro* et sur des données expérimentales animales ainsi que sur des données humaines limitées. Les médecins traitants doivent se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux concernant le traitement de la maladie du charbon.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent se produire après une prise unique (voir rubrique 4.8) et être potentiellement létales. Si de telles réactions se produisent, la ciprofloxacine doit être arrêtée et un traitement médical approprié est requis.

Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles

Des 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 immédiatement être 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 de tendons

D'une manière générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/trouble tendineux liés à un traitement par quinolone. Néanmoins, dans de très rares cas, après documentation microbiologique du micro-organisme responsable et évaluation du rapport risque/bénéfice, la ciprofloxacine peut être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement standard ou en présence d'une résistance bactérienne, lorsque les données microbiologiques justifient l'utilisation de ciprofloxacine.

Des tendinites et ruptures tendineuses (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent se produire avec la ciprofloxacine, même dans les 48 premières heures de traitement. Une inflammation et des ruptures de tendons peuvent même se produire jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Le risque de tendinopathie peut être augmenté chez les personnes âgées, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides ou chez les patients traités simultanément par corticostéroïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.

Au moindre signe de tendinite (p. ex. un gonflement douloureux, une inflammation), le traitement par ciprofloxacine doit être interrompu. Il faut veiller à maintenir le

membre atteint au repos. 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 aortique et dissection et régurgitation/incompétence des valves cardiaques

Les études épidémiologiques rapportent un risque accru d'anévrisme aortique et de dissection, 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 compliquées 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 chez les patients présentant des antécédents familiaux de maladie d'anévrisme ou de valvulopathie cardiaque congénitale ou en cas d'anévrisme aortique/et/ou de dissection aortique ou encore de valvulopathie cardiaque préexistante(e) diagnostiqué(e), ou en présence d'autres facteurs de risque ou conditions prédisposant

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

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

En cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines, il doit être conseillé aux patients de consulter un médecin dans un service d'urgence.

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

Troubles de la vue

Il convient de consulter immédiatement un ophtalmologiste en cas de baisse de l'acuité visuelle ou de tout autre problème oculaire.

Photosensibilité

On sait que la ciprofloxacine provoque des réactions de photosensibilité. Il faut conseiller aux patients traités par ciprofloxacine d'éviter toute exposition directe prolongée au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Crises convulsives

Comme les autres quinolones, la ciprofloxacine est connue pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas d'état de mal épiléptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit s'utiliser avec prudence chez les patients atteints de troubles du SNC, prédisposés aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la ciprofloxacine doit être arrêtée (voir rubrique 4.8).

Neuropathie périphérique

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (voir rubrique 4.8).

Manifestations psychiatriques

Des réactions psychiatriques surviennent parfois déjà après la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peuvent évoluer vers des idéations/pensées suicidaires culminant dans une tentative de suicide ou un suicide accompli. Dans de tels cas, la ciprofloxacine doit être interrompue.

Affections cardiaques

La prudence s'impose lorsqu'on utilise des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, chez des patients présentant des facteurs de risque connus pour l'allongement de l'intervalle QT, tels que, par exemple :

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

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux médicaments qui allongent le QTc. Des lors, la prudence est de rigueur lorsqu'on utilise des fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, dans ces populations. (Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8, rubrique 4.9).

Dysglycémie

Comme avec les autres quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et de hyperglycémies, ont été rapportés le plus souvent chez les patients diabétiques, surtout dans les patients âgés. Chez tous les patients diabétiques une surveillance attentive de la glycémie est recommandée (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 avec issue fatale possible) et nécessite un traitement immédiat (voir rubrique 4.8).

Dans ce cas, la ciprofloxacine doit être immédiatement arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. Les médicaments antipéristaltiques sont contre-indiqués dans cette situation.

Système rénal et urinaire

Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine a été rapportée (voir rubrique 4.8). Les patients qui reçoivent de la ciprofloxacine doivent être bien hydratés et toute alcalinité excessive de l'urine doit être évitée.

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

Système hépatobiliaire

On a rapporté des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique potentiellement létale avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Il faut arrêter le traitement s'il apparaît des signes et des symptômes de maladie hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou abdomen sensible à la palpation).

Déficiences en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Des réactions hémolytiques ont été rapportées avec la ciprofloxacine chez des patients présentant une déficience en gluco-6-phosphate déshydrogénase. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins qu'on ne considère que le bénéfice potentiel

l'emporte sur le risque éventuel. Dans ce cas, il faut surveiller la survenue possible d'une hémolyse.

Résistance

Pendant ou après une cure de traitement par ciprofloxacine, on peut isoler des bactéries résistantes à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente. Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, et lorsqu'on traite des infections nosocomiales et/ou des infections dues à *Staphylococcus* et à des espèces *Pseudomonas*.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut ainsi induire une augmentation de la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (p. ex. la théophylline, la clozapine, l'olanzapine, le ropinirole, la tizanidine, la duloxétine, l'agomélatine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Des lors, chez les patients qui prennent ces substances en même temps que de la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un surdosage doivent être étroitement surveillés, et il pourra s'avérer nécessaire de déterminer les concentrations sériques (p. ex. de la théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interaction avec les tests de laboratoires

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* pourrait donner des résultats faussement négatifs aux tests bactériologiques des patients traités à ce moment par ciprofloxacine.

Réactions au site d'injection

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

Présence de NaCl

Cipronat 200 mg/100 ml solution pour perfusion IV contient 354,2 mg de sodium par flacon de solution pour perfusion (ou 3,54 mg de sodium par ml).

La composition de Cipronat IV est considérée comme étant riche en sodium. Chez les patients pour lesquels un contrôle de l'apport en sodium s'impose médicalement (en cas d'insuffisance cardiaque congestive, d'insuffisance rénale, de syndrome néphrotique, etc.) et pour des patients suivant un régime à faible teneur en sel, la teneur en sodium de cette solution devra être prise en compte.

Population pédiatrique

L'utilisation de ciprofloxacine chez les enfants et les adolescents doit respecter les recommandations officielles disponibles. Le traitement par ciprofloxacine ne doit être initié que par des médecins ayant l'expérience du traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères chez les enfants et les adolescents.

On a montré que la ciprofloxacine induit une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité émanant d'une étude randomisée en double aveugle consacrée à l'utilisation de la ciprofloxacine chez les enfants (ciprofloxacine : n=335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n=349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = de 1 à 17 ans) ont révélé une incidence d'arthropathie suspectée d'être en rapport avec la prise du médicament (discernée à partir des signes et des symptômes cliniques liés à l'articulation) au Jour +42 de 7,2 % et 4,6 %. Après 1 an de suivi, l'incidence des arthropathies suspectées d'être liées à la prise du médicament était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathie suspectée d'être liée à la prise du médicament n'était pas statistiquement significative entre les groupes. Le traitement ne doit être initié qu'après avoir soigneusement évalué le rapport bénéfice/risque, en raison d'effets indésirables liés aux articulations et/ou au tissu environnant (voir rubrique 4.8).

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

Les études cliniques ont inclus des enfants et des adolescents âgés de 5 à 17 ans. On dispose d'une expérience plus limitée dans le traitement d'enfants âgés de 1 à 5 ans.

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

Le traitement des infections urinaires par ciprofloxacine doit être envisagé lorsque les autres traitements ne peuvent être utilisés, et ce traitement doit se baser sur les résultats de la documentation microbiologique. Les études cliniques ont inclus des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans.

Autres infections sévères spécifiques

Autres infections sévères, conformément aux recommandations officielles, ou après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque lorsque les autres traitements ne peuvent être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque la documentation microbiologique peut justifier une utilisation de la ciprofloxacine.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans des infections sévères spécifiques autres que celles mentionnées ci-dessus n'a pas été évaluée dans des études cliniques et l'expérience clinique reste limitée. Par conséquent, la prudence est conseillée lorsqu'on traite des patients souffrant de ces infections.

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

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine doit s'utiliser avec prudence chez les patients recevant des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques de classe IA et III, antidépresseurs tricycliques, macrolides, antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur d'autres produits

Tizanidine

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

Méthotrexate

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

Théophylline

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut induire une augmentation indésirable de la concentration de théophylline sérique. Il peut en résulter des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, menacent le

pronostic vital ou s'avèrent fatals. Lors d'une telle association, les concentrations sériques de théophylline devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être réduite si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

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

Phénytoïne

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

Ciclosporine

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

Anticoagulants oraux

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

Duloxétine

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

Ropinirole

Un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une

augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Lidocaïne

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

Clozapine

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

Sildénafil

La concentration maximale et l'aire sous la courbe de sildénafil sont approximativement doublées chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et 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 bénéfices.

Agomélatine

Dans les essais cliniques, il a été démontré que le fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450 inhibe de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucun 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 la 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

Fertilité

Voir la rubrique 5.3

Grossesse

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

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. 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 altérer le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de ciprofloxacine (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.

Résumé tabulé des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10 000	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycosiques			
Affections hématologiques et du système lymphatique		Eosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Leucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (menaçant le pronostic vital) Aplasia médullaire (menaçant le pronostic vital)	
Affections du système immunitaire			Réaction allergique Œdème allergique/œdème de Quincke	Réaction anaphylactique Choc anaphylactique (menaçant le pronostic vital) (voir rubrique 4.4.) Réaction de type maladie sérique	
Troubles endocriniens					Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)		Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques*		Hyperactivité psychomotrice / agitation	Confusion et désorientation Réaction anxieuse	Réactions psychotiques (pouvant évoluer en	Manie Hypomanie

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10 000	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Rêves anormaux Dépression (pouvant évoluer en des idées/pensées suicidaires ou en des tentatives de suicide et un suicide réussi) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	des idées/pensées suicidaires ou en des tentatives de suicide et un suicide réussi) (voir rubrique 4.4)	
Affections du système nerveux*		Céphalées Etourdissements Troubles du sommeil Dysgénésie	Paresthésie et dysesthésie Hypoesthésie Tremblements Crises convulsives (y compris état de mal épileptique) (voir rubrique 4.4.). Vertige	Migraine Troubles de la coordination Troubles de la marche/démarche Troubles du nerf olfactif Hypertension intracrânienne et pseudotumor cerebri	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires*			Troubles visuels (p.ex. diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe*			Acouphène Perte auditive / altération de l'audition		
Affections cardiaques**			Tachycardie		Arythmies ventriculaires et torsades de pointes (principalement

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10 000	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
					t rapportées auprès de patients ayant un facteur de risque pour l'allongement de l'intervalle QT), ECG: allongement de l'intervalle QT (voire Rubrique 4.4 et 4.9)
Affections 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 (très rarement avec issue fatale possible) (voir rubrique 4.4)	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Augmentation des transaminases Augmentation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique menaçant le	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10 000	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				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 menacer le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant menacer le pronostic vital)	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) Réaction avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques*		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgies	Myalgies Arthrite Augmentation du tonus et des crampes musculaires	Faiblesse musculaire Tendinite rupture des tendons (plus particulièrement du tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie grave (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10000 à < 1/1000	Très rare < 1/10 000	Fréquence Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affection du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Défaillance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4) Néphrite tubulointerstitielle		
Trouble généraux et anomalies au site de l'administration *	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Œdème Sudation (hyperhydrose)		
Investigations		Elévation des phosphatases alcalines	Augmentation de l'amylase		Augmentation du rapport normalisé international (chez les patients traités par antagonistes de la vitamine K

*de très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendites, rupture de tension, arthralgie, douleur d'extrémités, trouble de marche, neuropathies associés à des paresthésies, dépression, fatigue, trouble de mémoire, troubles de sommeil et trouble d'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 risques persistantes (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Population pédiatrique

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

4.9 Surdosage

Après 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 :  tourdissements, tremblements, céphalées, fatigue, crises convulsives, hallucinations, confusion, g ne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie.

Une toxicité rénale réversible a été décrite.

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

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : fluoroquinolones

Code ATC : **J01MA02**

Mécanisme d'action

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

Mécanisme de résistance

La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, tandis que les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs, voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique. Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou pompe d'efflux actif des substances peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction des propriétés physicochimiques des différentes substances actives de cette classe thérapeutique et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour chaque substance active. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés dans les isolats cliniques. Les mécanismes de résistance inactivant d'autres antibiotiques, tels que ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine. Une résistance plasmidique codée par les gènes *qnr* a été observée.

Spectre d'activité antibactérienne

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

Recommandations EUCAST

microorganismes	sensibles	résistants
Entérobactéries	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
Salmonella spp	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0.5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces ²	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ *Staphylococcus* spp. : les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.

² Les points critiques non liée à l'espèce ont été essentiellement déterminés sur la base des données PK/PD et sont indépendants des distributions des CIM d'espèces spécifiques. Ils 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 locales concernant la résistance, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, on recherchera un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES**Micro-organismes aérobies à Gram positif**

Bacillus anthracis (1)

Micro-organismes 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

Micro-organismes anaérobies

Mobiluncus

Autres micro-organismes

Chlamydia trachomatis ***

Chlamydia pneumoniae ***

Mycoplasma hominis ***

Mycoplasma pneumoniae ***

ESPECES POUR LESQUELLES LA RESISTANCE PEUT CONSTITUER UN PROBLEME

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis ***

Staphylococcus spp.* (2)

Micro-organismes 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**

Micro-organismes anaérobies

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

ESPECES INTRINSEQUEMENT RESISTANTES

Micro-organismes aérobies à Gram positif

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Micro-organismes aérobies à Gram négatif

Stenotrophomonas maltophilia

Micro-organismes anaérobies

A l'exception de ceux énumérés ci-dessus

Autres micro-organismes

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* L'efficacité clinique a été démontrée pour les isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées

** Taux de résistance $\geq 50\%$ dans un ou plusieurs pays de l'UE.

*** Sensibilité intermédiaire naturelle en l'absence de mécanisme acquis de résistance.

(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 instaurée précocement après l'exposition permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. 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 traitant doit se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux concernant le traitement de la maladie du charbon.

(2) Les souches de *S. aureus* résistantes à la méthicilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méthicilline est de 20 à 50 % environ de l'ensemble des staphylocoques et est habituellement plus élevée dans les isolats nosocomiaux.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures, permettent d'obtenir une aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

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

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

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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

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

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

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

Population pédiatrique

Les données pharmacocinétiques chez la population pédiatrique sont limitées.

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

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

Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celui rapporté chez l'adulte aux doses thérapeutiques.

D'après l'analyse des paramètres pharmacocinétiques de patients pédiatriques atteints de diverses infections, la demi-vie 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 administration répétée, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

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

Tolérance articulaire

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Acide lactique (à 90%)
- Chlorure de sodium
- Acide chlorhydrique 1 N
- Eau pour préparation injectable

6.2 Incompatibilités

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

La solution pour perfusion doit systématiquement être administrée séparément, sauf si la compatibilité avec des médicaments/solutions pour perfusion a été établie. Les signes visuels d'une incompatibilité sont par exemple une précipitation, la présence d'un trouble, un changement de coloration.

L'incompatibilité apparaît avec toutes les solutions pour perfusion/médicaments qui sont physiquement ou chimiquement instables au pH de la solution (par exemple les pénicillines, les solutions d'héparine), spécifiquement lors de mélange avec des solutions ajustées à pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,9-4,5).

6.3 Durée de conservation

- 3 ans

D'un point de vue microbiologique, même si la méthode d'ouverture et de mélange à d'autres médicaments prévient tout risque de contamination, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et le temps de stockage en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C à l'abri de la lumière.
Ne pas mettre au réfrigérateur, ne pas congeler.

6.5 Nature du conditionnement primaire et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre transparent contenant 100 ml de solution aqueuse stérile pour perfusion I.V, correspondant à 200 mg de ciprofloxacine. Le flacon est fermé par bouchon en caoutchouc et scellé avec une capsule en aluminium.

Boîte contenant 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La solution pour perfusion de ciprofloxacine est compatible avec la solution de Ringer, la solution Ringer lactate, les solutions de glucose à 5% et 10%, les solutions de fructose à 5% et 10%.

Lorsqu'une solution pour perfusion de ciprofloxacine est mélangée à une solution pour perfusion compatible, la solution doit être administrée rapidement après le mélange pour des raisons de contamination microbienne et de sensibilité à la lumière.

La solution pour perfusion étant sensible à la lumière, les flacons devront être sortis de leur boîte juste avant utilisation. A la lumière du jour, l'entière efficacité de la solution est garantie pour une période de 3 jours.

A usage unique.

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. INSCRIPTION À UNE LISTE DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Liste I

8. FABRICANT

Pharmathen S.A. 153 51 Pallini-Attiki, La Grèce

Site: DEMO S.A., 21st km National Road Athènes-Lamia, 145 68 Kryoneri, Athènes,
La Grèce

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Dafra Pharma GmbH, Mühlenberg 7, 4052 Bâle, Suisse.

10. DATE DE LA DERNIÈRE RÉVISION DU TEXTE

05/2021