

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DES MÉDICAMENTS, LES VOIES D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Autriche	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Autriche	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprofloxacine « BAYER »	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprofloxacine « BAYER »	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	5 %	Suspension buvable	Voie orale	5 %
		Ciproxin	10 %	Suspension buvable	Voie orale	10 %
Belgique	BAYER SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan 143 B - 1050 Bruxelles-Brussel Belgique	Ciproxine	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxine	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxine	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciproxine	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxine	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxine	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxine	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ ml
		Ciproxine	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		Ciproxine	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Bulgarie	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciprobay	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	200 mg /100ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay XR	500 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	500 mg
Chypre	BAYER HELLAS ABEE, Grèce 18-20 Sorou Street, 15125 Marousi, Athènes, Grèce	Ciproxin	250mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
République Tchèque	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciprobay	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay Uro	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciprobay	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
Danemark	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	50 mg/ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	100 mg/ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
Estonie	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	200mg/100ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400mg/200ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Finlande	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen, Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
France	Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex France	Ciflox	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciflox	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Uniflox	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciflox	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciflox	250 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciflox	500 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		Ciflox	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciflox	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Allemagne	Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen	CIPROBAY	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Allemagne	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen, Allemagne	CIPROBAY	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROBAY	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROBAY URO	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		CIPROBAY	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		CIPROBAY	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		CIPROBAY	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		CIPROBAY	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		CIPROBAY	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen, Allemagne	Ciprofloxacin ANTIBAC	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprofloxacin ANTIBAC	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprofloxacin ANTIBAC	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciprofloxacin ANTIBAC	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprofloxacin ANTIBAC	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprofloxacin ANTIBAC	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen, Allemagne	Ciprofloxacin BAYER	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml	
	Ciprofloxacin BAYER	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml	
	Ciprofloxacin BAYER	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml	
	Ciprofloxacin VITAL	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		Ciprofloxacine VITAL	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprofloxacine VITAL	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Grèce	BAYER HELLAS ABEE 18-20 Sorou Street 15125 Marousi, Athènes, Grèce	CIPROXIN	100 mg/50ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROXIN	200 mg/100ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROXIN	400 mg/200ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROXIN	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		CIPROXIN	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		CIPROXIN	250 mg/5ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		CIPROXIN	500 mg/5ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		CIPROXIN XR	500 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	500 mg
		CIPROXIN XR	1000 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	1000 mg
Hongrie	Bayer Hungária Kft. H-1123 Budapest Alkotás u. 50. Hongrie	Ciprobay	250mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Islande	Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen, Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Irlande	Bayer Limited The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18, Irlande	Ciproxin	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	250 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	500 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		Ciproxin	100 mg/50ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Italie	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen, Allemagne	CIFLOX	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		CIFLOX	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
	Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 I-20156 Milan Italie	CIPROXIN	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		CIPROXIN	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		CIPROXIN	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		CIPROXIN	500 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	500 mg
		CIPROXIN	1000 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	1000 mg
		CIPROXIN	250 mg	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
	CIPROXIN	500 mg	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml	

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		CIPROXIN	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROXIN	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		CIPROXIN	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Lettonie	Non autorisé					
Lituanie	Non autorisé					
Luxembourg	BAYER SA-NV Avenue Louise 143 B - 1050 Bruxelles Belgique	Ciproxine	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxine	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciproxine	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxine	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxine	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxine	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	250 mg/5 ml
		Ciproxine	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2mg/ml
		Ciproxine	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2mg/ml
Malte	Bayer Plc Bayer House. Newbury Berkshire RG14 1JA, Royaume-Uni Raison sociale : Bayer plc, Bayer Schering Pharma	Ciproxin	250mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Pays-Bas	Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht	Ciproxin	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
	Pays-Bas	Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		Ciproxin	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Norvège	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Pologne	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciprobay Uro	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciprobay	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Portugal	Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Ciproxina	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxina	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxina	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxina OD	500 mg	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	500 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
		Ciproxina OD	1000 mg	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	1000 mg
		Ciproxina	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		Ciproxina	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxina	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxina	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Roumanie	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	200 mg/ 100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/ 200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay XR	500 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	500 mg
		Ciprobay XR	1000 mg	Comprimés à libération modifiée	Voie orale	1000 mg
		Ciproxin	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
République Slovaque	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciprobay	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciprobay	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciprobay	100 mg/50 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Slovénie	Bayer Pharma, d.o.o., Bravničarjeva 13	Ciprobay	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciprobay	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
	SI-1000 Ljubljana Slovénie	Ciprobay	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciprobay	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg / ml
		Ciprobay	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg / ml
Espagne	Química farmacéutica Bayer, S.L. Av. Baix Llobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despi Barcelone Espagne	BAYCIP	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		BAYCIP	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		BAYCIP	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		BAYCIP	250 mg	Suspension buvable (en sachets unidoses)	Voie orale	250 mg
		BAYCIP	500 mg	Suspension buvable (en sachets unidoses)	Voie orale	500 mg
		BAYCIP	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
Suède	Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Allemagne	Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	5 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	10 g/100 ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200 ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
Royaume-Uni	Bayer Plc Bayer House. Newbury Berkshire RG14 1JA Royaume-Uni Raison sociale : Bayer	Ciproxin	100 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	100 mg
		Ciproxin	250 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	250 mg
		Ciproxin	500 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	500 mg
		Ciproxin	750 mg	Comprimés pelliculés	Voie orale	750 mg
		Ciproxin	250mg/5ml	Suspension buvable	Voie orale	50 mg/ml
		Ciproxin	500mg/5ml	Suspension buvable	Voie orale	100 mg/ml

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
	plc, Bayer Schering Pharma	Ciproxin	100 mg/50ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	200 mg/100ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml
		Ciproxin	400 mg/200ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	2 mg/ml

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS
PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LA CIPROFLOXACINE BAYER ET AUTRES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (VOIR L'ANNEXE 1)

La ciprofloxacine est un antibiotique à large spectre qui appartient à la famille des fluoroquinolones. Sa tolérance et son efficacité chez les adultes, les enfants et les adolescents sont connues depuis longtemps. La ciprofloxacine est approuvée pour le traitement des infections non compliquées et compliquées qui sont dues à des bactéries sensibles à la ciprofloxacine, et donc pour une grande variété d'infections chez l'adulte. Les indications approuvées pour les enfants et les adolescents dans la plupart des pays européens comprennent les exacerbations pulmonaires aiguës provoquées par *Pseudomonas aeruginosa* chez les patients atteints de mucoviscidose, les infections urinaires compliquées, la pyélonéphrite, et la prophylaxie post-exposition du charbon pulmonaire. Jusqu'à présent, la ciprofloxacine a été la fluoroquinolone la plus abondamment utilisée chez les adolescents.

Les formulations orales et intraveineuses suivantes sont actuellement autorisées et commercialisées dans différents pays de l'UE :

- les comprimés pelliculés à libération immédiate : 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg
- les granulés et solutions pour suspension buvable : 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml
- les solutions pour perfusion (flacons en verre et poches) : 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml et 400 mg/200 ml
- les comprimés pelliculés à libération modifiée : 500 mg, 1000 mg
- les sachets : 250 mg, 500 mg

Durant cette procédure d'harmonisation, les sections des informations sur le produit qui ont été examinées sont les suivantes.

RCP, section 4.1 : indications thérapeutiques

De manière générale, le CHMP a harmonisé cette section en portant une attention particulière à l'information sur la résistance à la ciprofloxacine qui était disponible pour chaque indication.

Indications retirées

De manière générale, le CHMP a considéré que l'indication thérapeutique de « sinusite aiguë » ne pouvait pas être acceptée car l'agent pathogène le plus fréquemment responsable de cette infection, *Streptococcus pneumoniae*, n'est que modérément sensible à la ciprofloxacine. De plus, les données présentées étaient mal son efficacité dans cette indication.

Le CHMP a considéré que l'indication thérapeutique de « septicémie à bacilles Gram négatif » ne pouvait pas être acceptée car le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) n'a pas apporté la confirmation que la ciprofloxacine pouvait être considérée comme une option adéquate dans cette situation grave en raison de son degré d'activité et des alternatives thérapeutiques disponibles.

Le CHMP a estimé que l'indication thérapeutique de « décontamination digestive sélective chez les patients immunodéprimés » ne pouvait pas être acceptée car le demandeur/TAMM n'a pas présenté de données spécifiques pour appuyer un tel usage thérapeutique et il n'existe pas de consensus au sein de la communauté scientifique pour l'utilisation de la ciprofloxacine dans cette indication.

Traitement à dose unique des infections urinaires (IU) non compliquées :

Le CHMP a exprimé des inquiétudes concernant l'indication thérapeutique de « traitement à dose unique des IU non compliquées ». Un tel traitement ne doit pas être approuvé à moins qu'il ne soit justifié de manière scientifique (l'évaluation comparative bénéfique/risque pour le traitement de 3 jours est fournie). Le demandeur/TAMM n'a soumis aucune donnée ou discussion scientifique pour justifier le traitement à dose unique de la cystite non compliquée avec la ciprofloxacine orale. En particulier, le demandeur/TAMM n'a pas comparé le rapport bénéfice/risque avec celui du traitement d'une durée de 3 jours.

Cependant, suite à des discussions approfondies, le CHMP a considéré que la ciprofloxacine reste encore une option thérapeutique efficace dans les cas de cystite non compliquée. Même si un traitement de 3 jours

présente certains avantages en termes d'efficacité, la thérapie en dose unique de 500 mg a encore sa place dans le schéma thérapeutique à condition que son emploi soit motivé de manière appropriée par le statut clinique des patients et les outils de diagnostic. Ainsi, les deux stratégies de traitement de la cystite non compliquée ont été considérées comme dignes d'attention dans la demande d'AMM pour la ciprofloxacine orale. Suite à une longue discussion, un accord a été conclu pour utiliser des déclarations de mise en garde afin de déclasser la recommandation d'un schéma thérapeutique par dose unique par rapport au schéma de 3 jours, et limiter cette option aux cas de cystite non compliquée chez les femmes pré-ménopausées.

Traitement de la shigellose :

Le CHMP a exprimé des inquiétudes sur l'éventuelle utilisation non contrôlée de la ciprofloxacine dans le traitement empirique de la shigellose, ou la diarrhée du voyageur, et a mis en doute son efficacité, notamment pour la forme légère, signalant que le risque d'induire une résistance est élevé. Après avoir évalué les données présentées par le demandeur/TAMM, le CHMP a considéré que l'indication thérapeutique liée au traitement empirique par ciprofloxacine de la shigellose ou la diarrhée du voyageur était acceptable avec l'énoncé « *les infections du tractus gastro-intestinal (par ex. la diarrhée du voyageur)* » et a restreint son usage aux cas « sévères » dans la section 4.2, avec les schémas thérapeutiques suivants :

- Diarrhée causée par des agents pathogènes bactériens incluant *Shigella spp.* autres que *Shigella dysenteria type 1*, et traitement empirique de la diarrhée du voyageur (*per os* : 2 x 500 mg/jour – 1 jour, en intraveineuse : 2 x 400 mg/jour – 1 jour)
- Diarrhée due à *Shigella dysenteria type 1* (*per os* : 2 x 500 mg/jour – 5 jours, en intraveineuse : 2 x 400 mg/jour – 5 jours)

De plus, la mention suivante a été recommandée dans la section 4.4 : « *Le traitement pour la diarrhée du voyageur doit être administré avec prudence, particulièrement si le voyage concerne des pays où un taux élevé de Shigella résistante à la ciprofloxacine est observé.* »

Traitement des infections ostéo-articulaires dues à des bactéries à Gram positif :

LE CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM discute dans quelle mesure la ciprofloxacine pouvait être considérée comme une option acceptable dans le traitement des infections ostéo-articulaires provoquées par des bactéries à Gram positif (en particulier les espèces *Staphylococcus*). Le document proposé en réponse à ce point particulier comportait un bilan des données cliniques (données publiées, rapports de recherche médicale) et des données microbiologiques.

Parmi les données présentées, plusieurs études cliniques et un usage courant en clinique ont corroboré les prescriptions de ciprofloxacine dans les cas d'infections ostéo-articulaires. Néanmoins, le CHMP a noté que les précautions d'emploi dans le traitement de telles infections par la ciprofloxacine devaient être examinées. *Staphylococci* et *Pseudomonas aeruginosa* étant les principales bactéries responsables de ces infections, l'activité anti-bactérienne de la ciprofloxacine contre ces espèces doit être prise en compte. En conséquence, la ciprofloxacine ne doit être utilisée qu'après documentation microbiologique, et un traitement empirique n'est pas recommandé. La ciprofloxacine doit être utilisée en combinaison avec d'autres agents antimicrobiens tels que la rifampicine pour les infections par *Staphylococci*, et les bêta-lactames ou les aminoglycosides pour les infections par *Pseudomonas aeruginosa*.

Par conséquent, le CHMP a considéré que les données présentées étaient suffisantes pour inclure l'indication thérapeutique des « infections ostéo-articulaires » dans les autorisations de mise sur le marché de la ciprofloxacine, et a noté que le RCP devait contenir un message clair sur la nécessité de co-administrer un(des) agent(s) antibactérien(s) approprié(s).

Traitement ou prophylaxie des patients atteints de neutropénie sévère :

Le CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM examine dans quelle mesure la ciprofloxacine pouvait être considérée comme une option acceptable dans le traitement ou la prophylaxie de patients atteints de neutropénie sévère. Le demandeur/TAMM a fourni des documents pour justifier l'utilisation de la ciprofloxacine en tant qu'option thérapeutique valable, à la fois pour la prophylaxie et pour le traitement des patients neutropéniques fébriles. En résumé, pour la prophylaxie des patients neutropéniques, la posologie de

ciprofloxacine recommandée est de 500 mg deux fois par jour. Pour le traitement des patients neutropéniques fébriles, une administration d'antibiotique en intraveineuse est nécessaire et la ciprofloxacine doit être administrée à une posologie de 400 mg deux ou trois fois par jour. Lorsqu'un relais par une thérapie orale est possible, la posologie de ciprofloxacine recommandée est de 750 mg deux fois par jour. Chez les patients neutropéniques fébriles à bas risque, une posologie de 750 mg deux fois par jour peut aussi être utilisée. Dans la plupart des cas, la ciprofloxacine doit être administrée en combinaison avec un autre antibiotique approprié (de type bêta-lactame).

En ce qui concerne le traitement des patients neutropéniques fébriles, le CHMP a considéré que, malgré le manque de fiabilité des données disponibles (nombre limité de patients dans ces études), l'utilisation de la ciprofloxacine reste bien admise par la communauté scientifique et fait partie de l'exercice clinique. Sa combinaison avec d'autres antibiotiques ou son utilisation en monothérapie pourraient être considérées comme applicables. Cependant, le recours à une polythérapie doit être envisagé en fonction de facteurs spécifiques (parmi lesquels, la neutropénie sévère). Le bien-fondé du choix de la stratégie thérapeutique entre la monothérapie et la polythérapie doit être reconsidéré dès la mise à disposition des résultats microbiologiques, et des recommandations locales devraient permettre d'adapter convenablement l'usage de la ciprofloxacine. Par conséquent, la mention suivante a été recommandée dans la section 4.2 du RCP : « *la ciprofloxacine doit être co-administrée avec des agents antibactériens appropriés conformément aux recommandations officielles* ».

En ce qui concerne la prophylaxie des patients neutropéniques, les différents groupes de traitement ont montré des résultats comparables dans les études présentées par le demandeur/TAMM. De plus, un essai clinique récent avec d'autres fluoroquinolones (la lévofloxacine) a davantage supporté l'utilisation de la ciprofloxacine dans la prophylaxie de la neutropénie. Une telle prescription doit être gérée par des spécialistes et des recommandations locales et nationales sont disponibles pour promouvoir un usage correct de la ciprofloxacine dans cette situation.

En résumé, le CHMP considère que les deux indications (traitement curatif et prophylaxie) étaient acceptables. Conformément aux données proposées, le rapport bénéfice/risque de la prophylaxie a été reconnu comme favorable chez les patients avec une numération des neutrophiles inférieure à 1000/mm³. Le CHMP a donc recommandé l'énoncé suivant pour distinguer, par des indications spécifiques, les usages prophylactique et curatif de la ciprofloxacine chez les patients neutropéniques :

- *traitement des infections chez les patients neutropéniques,*
- *prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques.*

Traitement des infections causées par *Bacillus Anthracis*

Le CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM fournisse un compte-rendu à jour des données non cliniques (incluant les données sur les animaux) et sur l'expérience clinique acquise jusqu'à présent en ce qui concerne l'utilisation de la ciprofloxacine dans les cas de charbon pulmonaire. Le demandeur/TAMM a fourni des rapports résumant les résultats d'une recherche bibliographique de 2001 à 2006, comprenant les articles cliniques et sur les modèles animaux. En se référant aux lacunes en matière de données cliniques pour appuyer l'utilisation de la ciprofloxacine dans la maladie du charbon, le demandeur/TAMM a proposé une déclaration dans la section 5.1.

Cependant, le CHMP a considéré que le contexte particulier de la maladie du charbon (le bioterrorisme) nécessitait une certaine tolérance par rapport aux données cliniques et à l'évaluation des bénéfices qui sont habituellement requises. En effet, la ciprofloxacine fait partie des médicaments recommandés dans la stratégie européenne visant les traitements et les prophylaxies en cas d'utilisation d'agents biologiques comme armes de bioterrorisme. En ce qui concerne le charbon pulmonaire, intestinal et cutané, l'EMA a proposé des directives en 2002, recommandant notamment l'usage de la ciprofloxacine en traitement de première intention.

En résumé, le CHMP a estimé que la maladie du charbon doit continuer de faire partie des indications afin d'éviter toute confusion pour les prescripteurs et d'être conforme aux directives européennes et internationales recommandant notamment la ciprofloxacine comme traitement de première intention. L'énoncé proposé pour les indications thérapeutiques était le suivant : « *charbon pulmonaire (prophylaxie*

post-exposition et traitement curatif) » pour les formes orales et intraveineuses. Une mention dans la section 5.1 faisant référence à cette indication a également été recommandée comme suit :

« Des études d'infection expérimentale par inhalation de spores de Bacillus anthracis ont été menées chez l'animal. Ces études montrent que la prise d'antibiotiques commencée rapidement après l'exposition permet d'éviter l'apparition de la maladie si le traitement est suivi jusqu'à ce que le nombre de spores présentes dans l'organisme diminue en dessous de la dose infectieuse.

L'usage qui est recommandé chez l'homme est basé principalement sur des données de sensibilité in vitro et des données expérimentales chez l'animal ainsi que sur un nombre limité de données chez l'homme. Pour un adulte, un traitement de deux mois avec la ciprofloxacine orale à la dose de 500 mg deux fois par jour est considéré comme efficace pour prévenir la maladie du charbon. Le médecin traitant doit se référer aux documents de consensus nationaux et/ou internationaux relatifs au traitement de la maladie du charbon. »

Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis* chez l'adulte

La ciprofloxacine est utilisée en clinique dans la prophylaxie des infections invasives de l'adulte dues à *Neisseria meningitidis* lorsque la rifampicine est contre-indiquée ou, après documentation microbiologique, lorsque *Neisseria meningitidis* présente une résistance à la rifampicine, conformément à certaines recommandations thérapeutiques. Ce type d'usage est cautionné par les publications et l'expérience clinique. Le CHMP a invité le demandeur/TAMM à fournir une réflexion argumentée sur l'utilisation de la ciprofloxacine dans la prophylaxie des infections invasives chez l'adulte, en vue d'harmoniser la prise en charge thérapeutique des patients.

Après un examen minutieux des données proposées, le CHMP a considéré que l'indication thérapeutique de la ciprofloxacine dans les infections invasives à *Neisseria meningitidis* chez l'adulte était bien corroborée par les publications et correspondait à la pratique actuelle. La ciprofloxacine doit être utilisée uniquement lorsque le recours à la rifampicine n'est pas possible. Comme il n'est pas obligatoire de spécifier la stratégie d'antibiotiques recommandée dans l'énoncé de l'indication thérapeutique dans l'autorisation de mise sur le marché, le CHMP a recommandé que l'énoncé proposé dans la section 4.1 du RCP « *prophylaxie des infections invasives à Neisseria meningitidis* » soit maintenue, et a accepté la posologie pour adultes : « *per os : 1 x 500 mg/jour (dose unique)* ». Cependant, cette indication n'a pas été considérée comme acceptable pour la formulation intraveineuse de la ciprofloxacine.

Restriction de l'indication « infections des voies respiratoires basses »

Le CHMP a noté que la ciprofloxacine n'était pas appropriée pour la thérapie des pneumocoques et que son efficacité contre les chlamydia était moins bonne que celle d'autres fluoroquinolones comme la lévofloxacine ou la moxifloxacine. En conséquence, le CHMP a requis une restriction appropriée de l'indication. L'indication a été reformulée pour énoncer l'utilité de la ciprofloxacine dans les infections à bactéries Gram négatif des voies respiratoires basses qui sont à l'origine des exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive, des infections broncho-pulmonaires au cours de la mucoviscidose ou de la bronchectasie, ainsi que de pneumonie. L'énoncé suivant a donc été recommandé :

« Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif :

- exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive*
- infections broncho-pulmonaires au cours de la mucoviscidose ou de la bronchectasie*
- pneumonie »*

Autres indications

Le CHMP a accepté de simplifier l'énoncé pour d'autres indications et de les adapter aux préoccupations épidémiologiques actuelles. L'énoncé suivant a donc été recommandé dans la section 4.1, et la section 4.2 a été modifiée en conséquence :

- exacerbations aiguës de la sinusite chronique, principalement si elles sont provoquées par des bactéries à Gram négatif,*
- blennorragie et cervicite,*
- orchio-épididymite incluant les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae*,*
- maladie inflammatoire pelvienne incluant les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae*,*
- otite externe maligne*

Utilisation de la ciprofloxacine chez les enfants et les adolescents

Le CHMP a exprimé des inquiétudes sur l'énoncé suivant de la section 4.1 du RCP : « *Autres infections graves conformément aux recommandations officielles, après évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque lorsque d'autres traitements ne peuvent pas être appliqués, ou après l'échec d'une thérapie classique, et lorsque la documentation microbiologique peut justifier l'usage de la ciprofloxacine.* » Malgré l'absence d'indication chez les enfants et les adolescents, il était nécessaire de décrire les situations cliniques dans lesquelles l'utilisation de la ciprofloxacine pouvait être considérée. Initialement, le CHMP a proposé d'incorporer cette information dans la section 4.4 sous le sous-titre « Enfants et adolescents ». Cependant, des réflexions approfondies ont permis de parvenir à un accord pour inclure une mention dans la section 4.1 portant sur le recours possible de la ciprofloxacine dans les infections graves avec un renvoi à la section 4.4 qui détaille ce type de situations. Par conséquent, l'énoncé suivant a été proposé pour la section 4.1 : « *La ciprofloxacine peut aussi être utilisée pour le traitement des infections graves chez les enfants et les adolescents lorsque cela est considéré comme nécessaire. Le traitement doit être instauré uniquement par des médecins possédant une expérience dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections graves chez les enfants et les adolescents (voir les sections 4.4 et 5.1)* »

RCP, section 4.2 : posologie et mode d'administration

Posologie en cas d'infections graves des voies respiratoires et d'infections ostéoarticulaires graves

Dans les infections graves des voies respiratoires, ainsi que dans les infections ostéoarticulaires graves, des doses plus élevées que celles actuellement recommandées par voie orale (telles que 750 mg, 3 fois par jour ou 1000 mg, 2 fois par jour) sont utilisées en pratique clinique car la sensibilité des principaux agents pathogènes impliqués (parmi lesquels *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*) est connue pour être atténuée. La gravité de la maladie et les difficultés à atteindre la concentration optimale au niveau de l'os sont également en cause. En conséquence, le CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM discute les paramètres de pharmacocinétique PK et pharmacodynamie PD, et fasse une proposition à ce sujet. Cependant, la recommandation d'administrer 750 mg trois fois par jour et 1 g deux fois par jour par voie orale dans les cas d'infections graves (infections des voies respiratoires, infections ostéoarticulaires) n'était pas justifiée par les données proposées et le CHMP a considéré qu'aucune des posologies proposées ne pouvait être incluse dans l'autorisation de mise sur le marché.

Profil de tolérance à long terme de la ciprofloxacine dans le traitement des infections ostéoarticulaires

Puisqu'une durée de traitement jusqu'à 3 mois peut être nécessaire en clinique pour traiter les infections ostéoarticulaires, le CHMP a invité le demandeur/TAMM à fournir des données de tolérance à long terme pour confirmer le profil de tolérance du médicament en cas de longue utilisation. Le demandeur/TAMM a présenté 11 études (8 études cliniques publiées et 3 rapports d'études médicales) dans lesquelles la durée du traitement à la ciprofloxacine était comprise entre 2 et 476 jours. Aucun nouveau problème de tolérance n'a émergé de ces données. La plupart des effets indésirables n'étaient pas inattendus. Il s'agit principalement de troubles gastro-intestinaux ou de réactions cutanées. De plus, malgré la grande utilisation de la ciprofloxacine suite à sa commercialisation, aucun problème de tolérance n'a été identifié dans les rapports périodiques de pharmacovigilance après une utilisation à long terme de la ciprofloxacine. En conséquence, le CHMP a reconnu que les données de tolérance n'apportaient aucune preuve d'une modification du profil de tolérance de la ciprofloxacine par une durée de traitement plus longue, jusqu'à 3 mois.

Posologie dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures

La CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM documente davantage le rapport efficacité/risque de la posologie inférieure proposée (500 mg deux fois par jour) dans le traitement de l'infection des voies respiratoires supérieures, notamment en ce qui concerne l'otite externe maligne. À partir des données présentées, le CHMP a considéré qu'une dose de 500 mg deux fois par jour pouvait être utilisée dans le traitement oral des infections des voies respiratoires supérieures telles que les exacerbations aiguës de la sinusite chronique et l'otite moyenne chronique suppurée. La posologie recommandée peut être plus élevée (750 mg deux fois par jour) selon la gravité et le microorganisme en question. Cependant, la dose *per os* de 500 mg deux fois par jour a été considérée non adaptée au traitement de l'otite externe maligne et une dose *per os* de 750 mg deux fois par jour a été recommandée pour l'administration par voie orale.

Profil de tolérance à long terme de la ciprofloxacine dans le traitement des infections des voies respiratoires supérieures

Le CHMP a exigé que le demandeur/TAMM apporte des arguments en faveur d'un traitement des infections des voies respiratoires supérieures d'une durée de 3 mois et confirme la tolérance du médicament à long terme. De manière générale, le traitement des infections des voies respiratoires supérieures nécessite des traitements par antibiothérapie courts. Dans les études sur l'utilisation de la ciprofloxacine orale dans l'exacerbation aiguë de la sinusite chronique et l'exacerbation de l'otite moyenne chronique, la durée du traitement était de 10 jours et les résultats sur son efficacité ont montré que cette durée était suffisante.

Cependant, pour les infections telles l'otite externe maligne (OEM), le scénario est différent. Il s'agit d'une infection bactérienne de l'oreille, de la mastoïde et de la base du crâne, causée par *Pseudomonas aeruginosa*, qui est souvent réfractaire au traitement. L'infection se produit de manière classique chez les patients diabétiques âgés et on considère qu'elle survient à la jonction os-cartilage. Habituellement, l'infection s'étend jusqu'à la base du crâne et à la mastoïde, aboutissant à une neuropathie crânienne et, rarement, à un abcès cérébral, une sinusite sphénoïdale. La durée moyenne du traitement de l'OEM par ciprofloxacine rapportée dans une méta-analyse de 13 publications publiée par Gehanno (1993) était de 3 mois (6 mois dans trois études, 2 mois dans une étude). Dans d'autres études qui ont été présentées, il a aussi été estimé que la durée d'administration d'antibiotiques optimale pouvait être plus longue, de l'ordre de 8 à 12 semaines, en raison de la nature résistante de l'infection.

En conséquence, le traitement de l'otite externe maligne par la ciprofloxacine sur une durée allant jusqu'à 3 mois paraissait justifié aux yeux du CHMP et du demandeur/TAMM. Le CHMP a aussi considéré que les données de tolérance n'apportaient aucune preuve d'une altération du profil de tolérance de la ciprofloxacine lors d'un traitement d'une durée plus longue, jusqu'à 3 mois.

Posologie pour le traitement des infections dues à *Vibrio cholerae*

Le CHMP a invité le demandeur/TAMM à justifier la posologie suggérée pour le traitement des infections par *Vibrio cholerae* (pour les formulations orales et intraveineuses). Dans son document original, le demandeur/TAMM a proposé une posologie orale de 500 mg par jour et une posologie intraveineuse de 200 mg 2 fois par jour. Cependant, les propositions n'étaient pas conformes aux données de bioéquivalence. Par la suite, le demandeur/TAMM a proposé de suivre la même proposition que pour les autres indications de diarrhée, prenant en compte les données en faveur d'une dose journalière orale de 500 mg deux fois par jour. Pour atteindre les objectifs de biodisponibilité, le dosage correspondant en intraveineux doit être de 400 mg deux fois par jour. Le CHMP a approuvé cette dernière proposition, qui est conforme aux données de bioéquivalence, faite par le demandeur/TAMM.

Posologie pour le traitement de la cystite non compliquée

Le CHMP a souhaité que le demandeur/TAMM apporte la confirmation qu'une dose de 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours (actuellement validée dans certains pays de l'UE) est suffisante pour le traitement de la cystite non compliquée chez les femmes jeunes par rapport à la dose plus élevée de 250 mg/500 mg deux fois par jour qui est proposée. Le CHMP a demandé que soient examinées les données épidémiologiques relatives à la bactérie potentiellement impliquée et la réponse au traitement.

Après une évaluation minutieuse, le CHMP a accepté, en accord avec le demandeur/TAMM, de retirer la posologie de « 100 mg deux fois par jour pendant 3 jours » attribuée au traitement de la cystite non compliquée. Si l'on considère les risques d'échec et les préoccupations épidémiologiques relatives à ce schéma thérapeutique sous-optimal, cette posologie ne pouvait pas être recommandée.

Ajustements de la dose chez les patients présentant une altération de la fonction rénale

Le CHMP a examiné la proposition initiale du demandeur/TAMM pour ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale et l'a considérée incomplète et pauvrement argumentée. En conséquence, le CHMP a requis qu'une proposition révisée avec documentation spécifique à l'appui soit présentée.

Par la suite, le CHMP est parvenu à un accord avec le demandeur/TAMM en ce qui concerne les nouvelles propositions pour les ajustements de dose en cas d'insuffisance rénale.

Autres sections du RCP

Les sections suivantes du RCP ont également fait l'objet d'une harmonisation considérable durant cette procédure de saisine, à savoir : les sections 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi, 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions, 4.6 Grossesse et allaitement, 4.8 Effets indésirables, 4.9 Surdosage, 5.1 Propriétés pharmacodynamiques et 5.2 Propriétés pharmacocinétiques.

Notice et étiquetage

Les changements du RCP ont été pris en compte dans les modifications effectuées à la notice et à l'étiquetage.

Comprimés à libération modifiée

Aucune proposition n'a été faite pour harmoniser le RCP du comprimé à libération modifiée (LM). Le demandeur/TAMM a proposé de retirer les comprimés LM de ciprofloxacine de cette procédure de saisine afin de simplifier considérablement l'exercice d'harmonisation. Plusieurs États membres de l'UE ayant rejeté les autorisations de mise sur le marché du comprimé LM en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif et seulement 5 pays ayant approuvé cette formulation pharmaceutique, aucune recommandation consensuelle dans l'énoncé du RCP ne pouvait être apportée à un niveau européen sur la base de la présente procédure de saisine soulevée conformément à l'article 30 de la directive.

Par conséquent, le CHMP et le demandeur/TAMM se sont mis d'accord pour adapter les RCP des comprimés LM au résultat de la procédure de saisine effectuée pour les autres formes de ciprofloxacine Bayer en présentant, dans les États membres où le produit est approuvé et donc à un niveau national, les changements adéquats. Il est important de noter que la formulation en comprimé LM ne profitera d'aucune nouvelle indication. Seules les indications déjà présentes dans le RCP actuel des comprimés LM seront harmonisées ultérieurement avec l'énoncé respectif de chaque indication conformément à ce qu'il résulte de la saisine soulevée conformément à l'article 30.

MOTIFS POUR LA MODIFICATION DU(DES) RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que :

- la saisine était destinée à harmoniser les résumés des caractéristiques des produits, l'étiquetage et la notice,
- les résumés des caractéristiques des produits, l'emballage et la notice proposés par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché ont été évalués sur la base de la documentation présentée et de la discussion scientifique qui a eu lieu au sein du Comité,
- le CHMP a conclu que l'autorisation de mise sur le marché pouvait être harmonisée sur les indications suivantes, pour les formulations orales et intraveineuses, chez les adultes :
 - Infections des voies respiratoires basses causées par des bactéries à Gram négatif :
 - Exacerbations de la broncho-pneumopathie chronique obstructive
 - Infections broncho-pulmonaires dans la mucoviscidose ou la bronchiectasie
 - Pneumonie
 - Otite moyenne chronique suppurée
 - Exacerbations aiguës de la sinusite chronique, spécialement si elles sont causées par des bactéries à Gram négatif
 - Infections urinaires
 - Blennorragie et cervicite (uniquement pour les formulations orales)
 - Orchi-épididymite incluant les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae*
 - Maladie inflammatoire pelvienne incluant les cas dus à *Neisseria gonorrhoeae*
 - Infections du tractus gastro-intestinal (par exemple la diarrhée du voyageur)
 - Infections intra-abdominales

- Infections de la peau et des tissus mous causées par des bactéries à Gram négatif
- Otite externe maligne
- Infections ostéo-articulaires
- Traitement des infections chez les patients neutropéniques
- Prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques
- Prophylaxie des infections invasives causées par *Neisseria meningitides* (uniquement pour les formulations orales)
- Charbon pulmonaire (prophylaxie post-exposition et traitement curatif)

- le CHMP a conclu que l'autorisation de mise sur le marché pouvait être harmonisée sur les indications suivantes, pour les formulations orales et intraveineuses, chez les enfants et adolescents :

- Infections broncho-pulmonaires de la mucoviscidose causées par *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- Charbon pulmonaire (prophylaxie post-exposition et traitement curatif)

Le CHMP a recommandé la modification des autorisations de mise sur le marché, pour lesquelles les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice sont présentés dans l'annexe III, pour la Ciprofloxacine Bayer et les dénominations associées (voir l'annexe I).

ANNEXE III

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT,
ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 100 mg comprimé pelliculé 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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 du tissu mou		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 ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	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 <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange

enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Thrombocytopénie Thrombocytémie	(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.)	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Arthralgie		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		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 250 mg comprimé pelliculé, est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 du tissu mou		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 ou prophylaxie des infections chez		500 mg 2 fois/jour à	Le traitement doit être

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
les patients neutropéniques La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.	750 mg 2 fois/jour	poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	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 <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange

enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Thrombocytopénie Thrombocytémie	(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.)	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Arthralgie		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		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE (§) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 500 mg comprimé pelliculé 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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 du tissu mou		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 ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	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 <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange

enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Thrombocytopénie Thrombocytémie	(mettant en jeu le pronostic vital) Aplasia 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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.)	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Arthralgie		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		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 750 mg comprimé pelliculé, est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 du tissu mou		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 ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	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 <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 orchite-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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange

enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Thrombocytopénie Thrombocytémie	(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.)	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Arthralgie		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		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE (\$) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, suspension buvable en sachets unidoses.
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable (en sachets unidoses)

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 250 mg suspension buvable en sachets-doses individuels 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
 - 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
- Urétrite et cervicite gonococciques.
- 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. la 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement, une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois/jour	7 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement, une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	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 du tissu mou		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 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.		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> , si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> , si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m ²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose 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

La suspension buvable en sachets unidoses peut être prise indépendamment des repas.

Si elle est ingérée à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. La ciprofloxacine ne doit pas être prise avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 des voies respiratoires en raison de son 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, 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 intra-abdominales

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

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

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

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

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

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

Autres infections sévères spécifiques

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

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

Hypersensibilité

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

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux administrés seuls (par ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3)
Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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 être diminuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

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

Phénytoïne

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

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de warfarine peut augmenter les effets anticoagulants de 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.

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. Si le traitement par le ropinirole a été bien toléré lors de l'essai clinique, des effets indésirables liés au ropinirole peuvent toutefois survenir en cas d'administration concomitante. 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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de la ciprofloxacine Bayer (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 ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice / agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
Affections vasculaires			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/100 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
médiastinales					
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du		Dysfonctionne	Insuffisance rénale		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
rein et des voies urinaires		ment rénal	Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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* à la ciprofloxacine peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 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 > 0,06 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration

critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> *

<i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine 250 mg et 500 mg suspension buvable en sachets unidoses sont similaires à celles des comprimés

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Prenez le nombre de sachets unidoses prescrits. Mélangez le contenu du sachet en appuyant doucement sur les faces du sachet unidose. Ouvrez ensuite le sachet unidose en le déchirant comme indiqué et avalez directement le contenu.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, suspension buvable en sachets unidoses
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable (en sachets unidoses)

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 500 mg suspension buvable en sachets unidoses 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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections des voies respiratoires basses		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
		Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.	
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	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 <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues à <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	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 du tissu mou		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 ou prophylaxie des infections chez les patients neutropéniques		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.		durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	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 <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m²]	Créatinine sérique [µmol/l]	Dose orale [mg]
> 60	< 124	Voir la posologie habituelle.
30-60	124 à 168	250-500 mg toutes les 12 h
< 30	> 169	250-500 mg toutes les 24 h
Patients hémodialysés	> 169	250-500 mg toutes les 24 h (après la dialyse)
Patients sous dialyse péritonéale	> 169	250-500 mg toutes les 24 h

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

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

Mode d'administration

La suspension buvable en sachets unidoses peut être prise indépendamment des repas.

Si elle est ingérée à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. La ciprofloxacine ne doit pas être prise avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 orchite-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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange

enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			Thrombocytopénie Thrombocytémie	(mettant en jeu le pronostic vital) Aplasia 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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.)	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Arthralgie		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		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *

<i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine 250 mg et 500 mg suspension buvable en sachets unidoses sont similaires à celles des comprimés.

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Prenez le nombre de sachets unidoses prescrits. Mélangez le contenu du sachet en appuyant doucement sur les faces du sachet unidose. Ouvrez ensuite le sachet unidose en le déchirant comme indiqué et avalez directement le contenu.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés et solvant pour suspension buvable

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 50 mg/ml suspension buvable 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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)	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	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	15 ml 2 fois/jour (3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 10 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
		Chez les femmes non ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée correspondant à 10 ml en dose unique = 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique		
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois par jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois par jour)	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 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)

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite à gonococciques	500 mg en dose unique	10 ml en dose unique correspondant à 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 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	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 à 14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de	7 à 14 jours

Indications	Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5 ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
		5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	
Infections ostéoarticulaires	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/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.	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	10 ml 2 fois/jour à 15 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 3 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg en dose unique	10 ml en dose unique correspondant à 2 cuillères-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois par jour	10 ml 2 fois/jour (2 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg et en ml	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 correspondant à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0.2 ml/kg 2 fois/jour à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml par dose	10 à 21 jours
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose correspondant à 0.2 ml/kg 2 fois/jour à 0,3 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 10 ml par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0,4 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 15 ml par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m ²]	Créatinine sérique [μmol/l]	Dose 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

La suspension buvable peut être prise indépendamment des repas.

Si le médicament est pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. La ciprofloxacine ne doit pas être prise avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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

Aspect du produit reconstitué :

Le produit reconstitué est une suspension de couleur blanche à légèrement jaunâtre ayant un arôme fraise. Il peut arriver que la suspension contienne des gouttelettes jaune orangé et des agglomérats.

½ cuillère-mesure (environ 2,5 ml de suspension) contient environ 125 mg de ciprofloxacine.

1 cuillère-mesure (environ 5,0 ml de suspension) contient environ 250 mg de ciprofloxacine.

Utiliser systématiquement la cuillère-mesure graduée afin d'obtenir la dose de suspension précise à administrer.

Rien ne doit être ajouté à la suspension de ciprofloxacine finale ainsi reconstituée.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

Présence de saccharose

Comme la suspension buvable contient du saccharose, elle est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

La suspension de Ciprofloxacine Bayer 50 mg/ml contient 1,4 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière.

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être

administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
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		Pancréatite	
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulointerstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1. *Staphylococcus* spp. – les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondent à un traitement utilisant des doses élevées.
- * Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non à celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i>

<i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE (\$) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine 50 mg/ml et 100 mg/ml suspension buvable sont similaires à celles des comprimés.

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

4.3 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le petit flacon contient la substance active et le grand flacon contient le solvant. Ouvrir les deux flacons.

Reconstitution

Faire tourner le bouchon vers la gauche tout en le maintenant enfoncé, conformément aux instructions.
Verser la totalité des granulés dans le grand flacon contenant le solvant pour la suspension.
N'ajoutez pas d'eau dans la suspension !
Refermer convenablement le grand flacon en suivant les instructions figurant sur le bouchon et agiter vigoureusement pendant 15 secondes environ. La suspension est à présent prête à l'emploi.

Prise de la suspension reconstituée

Prendre la quantité de suspension prescrite avec la cuillère-mesure.
Ne pas mâcher les granulés présents dans la suspension mais simplement les avaler. Il est possible de boire ensuite un verre d'eau.

Refermer le flacon correctement après utilisation en suivant les instructions figurant sur le bouchon. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours si elle est conservée au réfrigérateur ou à une température inférieure à 30°C.

Une fois le traitement terminé, elle ne doit pas être réutilisée.

Avant chaque utilisation, agiter vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ.

Sur la cuillère-mesure graduée, la graduation 1/2 correspond à un volume de 2,6 ml contenant 2,5 ml de la suspension finale prête à l'emploi et la graduation 1/1 correspond à un volume de 5,2 ml contenant 5,0 ml de la suspension finale prête à l'emploi.

La cuillère-mesure graduée doit être utilisée pour prendre la quantité prescrite de Ciprofloxacine Bayer 50 mg/ml suspension buvable.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés et solvant pour suspension buvable

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 100 mg/ml suspension buvable 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
 - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou sur bronchectasie
 - pneumonie
- Otite moyenne chronique purulente
- Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Urétrite et cervicite gonococciques
- 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
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

La durée du traitement est fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique. Le traitement des infections dues à certains germes (par ex. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées de ciprofloxacine, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

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

Chez l'adulte

Indications	Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5ml)	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	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml)	7 à 14 jours

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
			2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	750 mg 2 fois/jour	7,5 ml 2 fois/jour (1 + ½ cuillères-mesure de 5ml 2 fois/jour)	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Cystite non compliquée	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	2,5 ml 2 fois/jour à 5 ml 2 fois/jour (½ cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
	Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée correspondant à 5 ml en dose unique = 1 cuillère-mesure de 5 ml en dose unique.			
	Cystite compliquée, Pyélonéphrite non compliquée	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
	Pyélonéphrite compliquée	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 10 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)

Indications		Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections de l'appareil génital	Urétrite et cervicite gonococciques	500 mg en dose unique	5 ml en dose unique correspondant à 1 cuillère-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	3 jours
	Fièvre typhoïde	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	5 à 14 jours
Infections de la peau et du tissu mou	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 à 14 jours	

Indications	Dose quotidienne en mg	Dose quotidienne en ml (nombre de cuillères-mesure de 5ml)	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Infections ostéoarticulaires	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/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.	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour à 7.5 ml 2 fois/jour (1 cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour à 1 + ½ cuillères-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg en dose unique	5 ml en dose unique correspondant à 1 cuillère-mesure de 5 ml en dose unique	1 jour (dose unique)
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Chez l'enfant et l'adolescent

Indications	Dose quotidienne en mg et en ml	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 correspondant à 0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 7,5 ml par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	10 mg/kg 2 fois/jour à 20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0.1 ml/kg 2 fois/jour à 0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 7,5 ml par dose	10 à 21 jours

Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes pouvant recevoir un traitement <i>per os</i> si le contexte clinique le justifie. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.	10 mg/kg 2 fois/jour à 15 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 500 mg par dose correspondant à 0.1 ml/kg 2 fois/jour à 0,15 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 5 ml par dose	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>
Autres infections sévères	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose correspondant à 0,2 ml/kg 2 fois/jour avec un maximum de 7,5 ml par dose	Selon le type d'infections

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [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

La suspension buvable peut être prise indépendamment des repas.

Si le médicament est pris à jeun, la substance active est absorbée plus rapidement. La ciprofloxacine ne doit pas être prise avec des produits laitiers (par ex. lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (par ex. jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

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

Aspect du produit reconstitué :

Le produit reconstitué est une suspension de couleur blanche à légèrement jaunâtre ayant un arôme fraise. Il peut arriver que la suspension contienne des gouttelettes jaune orangé et des agglomérats.

½ cuillère-mesure (environ 2,5 ml de suspension) contient environ 250 mg de ciprofloxacine.

1 cuillère-mesure (environ 5,0 ml de suspension) contient environ 500 mg de ciprofloxacine.

Utiliser systématiquement la cuillère-mesure graduée afin d'obtenir la dose de suspension précise à administrer.

Rien ne doit être ajouté à la suspension de ciprofloxacine finale ainsi reconstituée.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

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

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut

être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

Présence de saccharose

Comme la suspension buvable contient du saccharose, elle est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

La suspension de Ciprofloxacine Bayer 100 mg/ml contient 1,3 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière.

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

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par ex. les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Aliments et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par ex. lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite.

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 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. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées.

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	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).	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				Réaction de type maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
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		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		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)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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 entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	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> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 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 > 0,06 mg/l
Concentrations critiques non liées aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Autres</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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.

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la ciprofloxacine 50 mg/ml et 100 mg/ml suspension buvable sont similaires à celles des comprimés.

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations, à savoir : deséthylènciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) et formylciprofloxacine (M 4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in-vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère. La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des 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 photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in-vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le petit flacon contient la substance active et le grand flacon contient le solvant. Ouvrir les deux flacons.

Reconstitution

Faire tourner le bouchon vers la gauche tout en le maintenant enfoncé, conformément aux instructions. Verser la totalité des granulés dans le grand flacon contenant le solvant pour la suspension.

N'ajoutez pas d'eau dans la suspension !

Refermer convenablement le grand flacon en suivant les instructions figurant sur le bouchon et agiter vigoureusement pendant 15 secondes environ. La suspension est à présent prête à l'emploi.

Prise de la suspension reconstituée

Prendre la quantité de suspension prescrite avec la cuillère-mesure.

Ne pas mâcher les granulés présents dans la suspension mais simplement les avaler. Il est possible de boire ensuite un verre d'eau.

Refermer le flacon correctement après utilisation en suivant les instructions figurant sur le bouchon. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours si elle est conservée au réfrigérateur ou à une température inférieure à 30°C.

Une fois le traitement terminé, elle ne doit pas être réutilisée.

Avant chaque utilisation, agiter vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ.

Sur la cuillère-mesure graduée, la graduation 1/2 correspond à un volume de 2,6 ml contenant 2,5 ml de la suspension finale prête à l'emploi et la graduation 1/1 correspond à un volume de 5,2 ml contenant 5,0 ml de la suspension finale prête à l'emploi.

La cuillère-mesure graduée doit être utilisée pour prendre la quantité prescrite de Ciprofloxacine Bayer 100 mg/ml suspension buvable.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 200 mg/100 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - 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
- 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)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

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

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

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

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
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 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

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

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacine Bayer doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

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

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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 6.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J+42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence d'arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

La solution pour perfusion de Ciprofloxacine Bayer contient 5 g de glucose pour 100 ml de solution, dont il faut tenir compte chez les patients diabétiques.

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de

29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	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			Réaction allergique	Réaction	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
système immunitaire			Œdème allergique/œdème de Quincke	anaphylactique Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4). Réaction de type maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
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		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		abdominales Dyspepsie Flatulences			
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Cédèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (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

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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

Mécanisme de résistance :

La résistance *in-vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Seuils non liés aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>AUTRES</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise \geq 10%
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées. + Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE (\$) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon. (2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

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

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

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

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

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

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

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

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution pour perfusion étant sensible à la lumière, les poches de perfusion devront être sorties de leur boîte juste avant utilisation. Lorsque le produit est soumis à la lumière du jour, son efficacité totale n'est garantie que sur une durée de trois jours.

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 400 mg/200 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - 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
- 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)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

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

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

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

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
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 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

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

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacine Bayer doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

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

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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 6.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence d'arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

La solution pour perfusion de Ciprofloxacine Bayer contient 10 g de glucose pour 200 ml de solution, dont il faut tenir compte chez les patients diabétiques.

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	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	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				(mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4). Réaction de type maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
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		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Cédèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

- * Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d’allongement de l’intervalle QT (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

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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

Mécanisme de résistance :

La résistance *in-vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	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> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 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 > 0,06 mg/l
Seuils non liés aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>

<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>AUTRES</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES	
<u>Aérobies à Gram positif</u>	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Aérobies à Gram négatif</u>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaérobies</u>	
A l'exception de celles listées ci-dessus	
<u>Autres</u>	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Ureaplasma urealitycum</i>	
*	L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
+	Taux de résistance $\geq 50\%$ 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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2)	Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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

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

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

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

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

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

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La solution pour perfusion étant sensible à la lumière, les poches de perfusion devront être sorties de leur boîte juste avant utilisation. Lorsque le produit est soumis à la lumière du jour, son efficacité totale n'est garantie que sur une durée de trois jours.

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 100 mg/50 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - 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
- 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)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

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

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

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

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
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 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

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

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacine Bayer doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

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

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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 6.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J+42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence d'arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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.), la teneur en sodium de cette solution devra être prise en compte (pour en connaître la valeur, voir rubrique 2).

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de

29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	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			Réaction allergique	Réaction	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
système immunitaire			Œdème allergique/œdème de Quincke	anaphylactique Choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4). Réaction de type maladie sérique	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
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		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		abdominales Dyspepsie Flatulences			
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Cédèmes Sudation (hyperhidrose)		
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
			l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (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

Chez l'enfant

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

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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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

Mécanisme de résistance :

La résistance *in-vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique.

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

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Seuils non liés aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>AUTRES</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)

<p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i>⁺ <i>Burkholderia cepacia</i>⁺* <i>Campylobacter</i> spp.⁺* <i>Citrobacter freundii</i>* <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i>* <i>Escherichia coli</i>* <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i>* <i>Morganella morganii</i>* <i>Neisseria gonorrhoeae</i>* <i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p>ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES</p>
<p><u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus</p>
<p><u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i></p>
<p>* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.</p> <p>+ Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE</p> <p>(§) Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise</p> <p>(1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.</p> <p>(2) Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.</p>

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

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

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

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

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

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

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

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

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

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

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour faciliter l'utilisation, le bouchon du flacon de perfusion doit être transpercé au niveau de l'anneau central. Percer en dehors de cet anneau risque d'endommager le bouchon du flacon.

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 200 mg/100 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - 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
- 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)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

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

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

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

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
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 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

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

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacine Bayer doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

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

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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 6.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence d'arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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.), la teneur en sodium de cette solution devra être prise en compte (pour en connaître la valeur, voir rubrique 2).

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
Affections vasculaires			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
Affections gastro-	Nausées Diarrhée	Vomissements		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
intestinales		Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences			
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Œdèmes Sudation (hyperhidrose)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (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

Chez l'enfant

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

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 :  tourdissements, 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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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

Mécanisme de résistance :

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	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> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 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 > 0,06 mg/l
Seuils non liés aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>AUTRES</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.*(2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES	
<u>Aérobies à Gram positif</u>	
<i>Actinomyces</i>	
<i>Enterococcus faecium</i>	
<i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Aérobies à Gram négatif</u>	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaérobies</u>	
A l'exception de celles listées ci-dessus	
<u>Autres</u>	
<i>Mycoplasma genitalium</i>	
<i>Ureaplasma urealitycum</i>	
*	L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
+	Taux de résistance ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE
(\$)	Sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise
(1)	Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2)	Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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

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

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

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

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

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

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour faciliter l'utilisation, le bouchon du flacon de perfusion doit être transpercé au niveau de l'anneau central. Percer en dehors de cet anneau risque d'endommager le bouchon du flacon.

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[À compléter au niveau national]

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacine Bayer 400 mg/200 ml solution pour perfusion est indiquée dans le traitement des infections suivantes (voir les rubriques 4.4 et 5.1). Une attention particulière doit être portée aux informations disponibles sur la résistance bactérienne à la ciprofloxacine avant d'initier le traitement.

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
 - 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
- 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)

Chez l'enfant et l'adolescent

- Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à *Pseudomonas aeruginosa*
- Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite
- 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

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

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

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

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

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

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

Chez l'adulte

Indications		Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
Infections des voies respiratoires basses		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections des voies respiratoires hautes	Exacerbation aiguë de sinusite chronique	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite moyenne chronique purulente	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
	Otite maligne externe	400 mg 3 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires	Pyélonéphrite compliquée ou non compliquée	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 21 jours ; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatite	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë)
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au moins 14 jours
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	Diarrhées dues aux bactéries telles que <i>Shigella</i> spp. autres que <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1 et traitement empirique de la diarrhée sévère du voyageur	400 mg 2 fois/jour	1 jour
	Diarrhées dues au <i>Shigella dysenteriae</i> de type 1	400 mg 2 fois/jour	5 jours
	Diarrhées dues à <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 fois/jour	3 jours
	Fièvre typhoïde	400 mg 2 fois/jour	7 jours
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif	400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	5-14 jours
Infections de la peau et du tissu mou		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	7 à 14 jours
Infections ostéoarticulaires		400 mg 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	au max. 3 mois
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 2 fois/jour à 400 mg 3 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie
Maladie du charbon : prophylaxie après exposition et traitement curatif chez les personnes devant recevoir un traitement		400 mg 2 fois/jour	60 jours à partir de la confirmation de l'exposition à <i>Bacillus anthracis</i>

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
parentéral. L'administration du traitement doit commencer précocement dès que l'exposition est suspectée ou confirmée.		

Chez l'enfant et l'adolescent

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

Chez le patient âgé

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

Insuffisance rénale et hépatique

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

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

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

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

Mode d'administration

La solution de Ciprofloxacine Bayer doit être examinée visuellement avant utilisation. Elle ne doit pas être utilisée si elle est trouble.

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

Chez l'adulte, la durée de la perfusion est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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 6.2).

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 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, 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 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.

Chez l'enfant et l'adolescent

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

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 335, âge moyen = 6,3 ans ; comparateurs : n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence d'arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

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.

Système musculo-squelettique

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 ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

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).

Système nerveux central

Les quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. 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). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer jusqu'au comportement à risque pour le patient. Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue. 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).

Troubles cardiaques

La ciprofloxacine étant associée à des cas d'allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.8), la prudence est recommandée lors du traitement de patients présentant un risque d'arythmie à type de torsades de pointes.

Système gastro-intestinal

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

Système rénal et urinaire

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

Système hépatobiliaire

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

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

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

Résistance

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

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

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, ropinirole, tizanidine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

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

Interactions avec les tests de laboratoire

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

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.), la teneur en sodium de cette solution devra être prise en compte (pour en connaître la valeur, voir rubrique 2).

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

Effets des autres produits médicamenteux sur la ciprofloxacine :

Probénécide

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

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la 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.

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.

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).

Clozapine

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

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale liée à la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

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

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Étant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

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

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

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations		Surinfections mycotiques	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital) Aplasie médullaire	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
				(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 du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Hyperglycémie		
Affections psychiatriques		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression Hallucinations	Réactions psychotiques (voir rubrique 4.4.)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires			Troubles de la vision	Distorsion de la vision des couleurs	
Affections de l'oreille et du labyrinthe			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
Affections cardiaques			Tachycardie		Arythmie ventriculaire, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes*
Affections vasculaires			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
Affections gastro-	Nausées Diarrhée	Vomissements		Pancréatite	

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
intestinales		Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences			
Affections hépatobiliaires		Élévation des transaminases Élévation de la bilirubine	Insuffisance hépatique Ictère cholestatique Hépatite	Nécrose hépatique (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (Voir rubrique 4.4)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (voir rubrique 4.4.)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) Syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)	
Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses		Douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par ex.) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
Affections du rein et des voies urinaires		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4.) Néphrite tubulo-interstitielle		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection et de perfusion (administration intraveineuse uniquement)	Asthénie Fièvre	Cédèmes Sudation (hyperhidrose)		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000 à < 1/100	Rare ≥ 1/10 000 à < 1/1 000	Très rare < 1/10 000	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Investigations		Élévation des phosphatases alcalines	Anomalie du taux de prothrombine Élévation de l'amylasémie		

* Ces événements ont été rapportés après la mise sur le marché du médicament et ont été observés majoritairement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT (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

Chez l'enfant

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

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 :  tourdissements, 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, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier si nécessaire afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte.

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

5. PROPRIÉTÉS 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 PK/PD :

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

Mécanisme de résistance :

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

Spectre d'activité antibactérienne :

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

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	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> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 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 > 0,06 mg/l
Seuils non liés aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

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

ESPECES HABITUELLEMENT SENSIBLES
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp. * <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaérobies</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>AUTRES</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES
Résistance acquise $\geq 10\%$
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaérobies</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>

ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES	
<u>Aérobies à Gram positif</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Aérobies à Gram négatif</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaérobies</u> A l'exception de celles listées ci-dessus	
<u>Autres</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
*	L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées.
+	Taux de résistance $\geq 50\%$ dans un ou plusieurs pays de l'UE
(S)	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 <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in-vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.
(2)	Les souches de <i>S.aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

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

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

Distribution

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

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus, les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) et l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

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

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

Élimination

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

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

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

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

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

Tolérance articulaire :

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[À compléter au niveau national]

6.2 Incompatibilités

[À compléter au niveau national]

6.3 Durée de conservation

[À compléter au niveau national]

6.4 Précautions particulières de conservation

[À compléter au niveau national]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[À compléter au niveau national]

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pour faciliter l'utilisation, le bouchon du flacon de perfusion doit être transpercé au niveau de l'anneau central. Percer en dehors de cet anneau risque d'endommager le bouchon du flacon.

Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

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

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

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

[À compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacin

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

PLAQUETTE THERMOFORMÉE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, comprimés pelliculés
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

{Nom}

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, suspension buvable en sachets unidoses.

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Mélanger le contenu du sachet avant utilisation en appuyant doucement sur les faces du sachet unidose. Ouvrir ensuite le sachet unidose en le déchirant comme indiqué et avaler directement le contenu.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS UNIDOSES 250 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, suspension buvable en sachets unidoses

Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger le contenu du sachet avant utilisation en appuyant doucement sur les faces du sachet unidosé. Ouvrir ensuite le sachet-dose en le déchirant comme indiqué et avaler directement le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[À compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, suspension buvable en sachets unidoses individuels
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Mélanger le contenu du sachet avant utilisation en appuyant doucement sur les faces du sachet unidose. Ouvrir ensuite le sachet unidose en le déchirant comme indiqué et avaler directement le contenu.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHETS UNIDOSES DE 500 MG

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, suspension buvable en sachets
unidoses

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Voie orale.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Mélanger le contenu du sachet avant utilisation en appuyant doucement sur les faces du sachet
unidose. Ouvrir ensuite le sachet-dose en le déchirant comme indiqué et avaler directement le contenu.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

[À compléter au niveau national]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

SUSPENSION BUVABLE 50 mg/ml (contenant le(s) flacon(s) de granulés et le(s) flacon(s) de solvant)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Utiliser uniquement après reconstitution.

Bien agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON EN VERRE 50 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 50 mg/ml, granulés pour suspension buvable
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Utiliser uniquement après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON EN PEHD 50 mg/ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 50 mg/ml, solvant pour suspension buvable
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Utiliser uniquement après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****SUSPENSION BUVABLE 100 mg/ml (contenant le(s) flacon(s) de granulés et le(s) flacon(s) de solvant)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale

Utiliser uniquement après reconstitution.

Bien agiter avant emploi.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON EN VERRE 100 mg/ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, granulés pour suspension buvable
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Utiliser uniquement après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**FLACON EN PEHD 100 mg/ml****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, solvant pour suspension buvable
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Utiliser uniquement après reconstitution.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (incluant des emballages contenant les poches de 100 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (contenant 1 poche de perfusion de 200 mg / 100 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**POCHE FLEXIBLE EN PO/PVC (200 mg/100 ml de solution pour perfusion)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (incluant des emballages contenant les poches de 200 ml de solution pour perfusion)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (contenant 1 poche de perfusion de 400 mg / 200 ml de solution pour perfusion)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**POCHE FLEXIBLE EN PO/PVC (400 mg/200 ml de solution pour perfusion)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (incluant 5 boîtes contenant les flacons de 50 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (contenant 1 flacon de 100 mg / 50 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON INCOLORE EN VERRE DE TYPE 2 AVEC BOUCHON GRIS EN BROMOBUTYLE OU CHLOROBUTYLE SILICONE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (incluant 5 ou 40 boîtes contenant les flacons de 100 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (contenant 1 flacon de 200 mg / 100 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON INCOLORE EN VERRE DE TYPE 2 AVEC BOUCHON GRIS EN BROMOBUTYLE OU CHLOROBUTYLE SILICONE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (incluant 5 boîtes contenant les flacons de 200 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR (contenant 1 flacon de 400 mg / 200 ml de solution pour perfusion)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

FLACON INCOLORE EN VERRE DE TYPE 2 AVEC BOUCHON GRIS EN BROMOBUTYLE OU CHLOROBUTYLE SILICONE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion
[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]
Ciprofloxacine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

[À compléter au niveau national]

3. LISTE DES EXCIPIENTS

[À compléter au niveau national]

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

[À compléter au niveau national]

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

[À compléter au niveau national]

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et Adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[À compléter au niveau national]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[À compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D’UTILISATION

[À compléter au niveau national]

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[À compléter au niveau national]

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg, comprimés pelliculés [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin**.
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez les comprimés de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

- a. Avalez les comprimés avec une grande quantité de boisson. Ne croquez pas les comprimés car ils ont mauvais goût.
- b. Essayez de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.
- c. Vous pouvez prendre les comprimés au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** les comprimés de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les comprimés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la

moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)

- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger, (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée ou la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay Uro
Belgique:	Ciproxine
Irlande:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay Uro
République Tchèque:	Ciprobay Uro
Royaume-Uni:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.

2 – Respectez strictement votre ordonnance.

3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.

4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.

5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, comprimés pelliculés [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez les comprimés de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

- a. Avalez les comprimés avec une grande quantité de boisson. Ne croquez pas les comprimés car ils ont mauvais goût.
- b. Essayez de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.
- c. Vous pouvez prendre les comprimés au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** les comprimés de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les comprimés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopenie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la

moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)

- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger, (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée ou la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC
Autriche:	Ciproxin
Belgique:	Ciproxine
Bulgarie:	Ciprobay
Chypre:	Ciproxin
Danemark:	Ciproxin
Espagne:	Baycip
Estonie:	Ciproxin
Finlande:	Ciproxin
France:	Ciflox
Hongrie:	Ciprobay
Irlande:	Ciproxin
Islande:	Ciproxin
Italie:	Ciflox; Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Malte:	Ciproxin
Norvège:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay
Portugal:	Ciproxina
République Slovaque:	Ciprobay
République Tchèque:	Ciprobay
Royaume-Uni :	Ciproxin
Slovénie:	Ciprobay
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas:

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, comprimés pelliculés [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez les comprimés de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

- a. Avalez les comprimés avec une grande quantité de boisson. Ne croquez pas les comprimés car ils ont mauvais goût.
- b. Essayez de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.
- c. Vous pouvez prendre les comprimés au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** les comprimés de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les comprimés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et

des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)

- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée ou la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC
Autriche:	Ciproxin
Belgique:	Ciproxine
Bulgarie:	Ciprobay
Chypre:	Ciproxin
Danemark:	Ciproxin
Espagne:	Baycip
Estonie:	Ciproxin
Finlande:	Ciproxin
France:	Ciflox; Uniflox
Grèce:	Ciproxin
Hongrie:	Ciprobay
Irlande:	Ciproxin
Islande:	Ciproxin
Italie:	Ciflox; Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Malte:	Ciproxin
Norvège:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay
Portugal:	Ciproxina
République Slovaque:	Ciprobay
République Tchèque:	Ciprobay
Roumanie:	Ciprobay
Royaume-Uni:	Ciproxin
Slovénie:	Ciprobay
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique.

Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 750 mg, comprimés pelliculés [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez les comprimés de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

- a. Avalez les comprimés avec une grande quantité de boisson. Ne croquez pas les comprimés car ils ont mauvais goût.
- b. Essayez de prendre les comprimés à peu près à la même heure chaque jour.
- c. Vous pouvez prendre les comprimés au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** les comprimés de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les comprimés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et

des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)

- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la plaquette thermoformée ou la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Comprimés pelliculés

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC
Autriche:	Ciproxin
Belgique:	Ciproxine
Danemark:	Ciproxin
Espagne:	Baycip
Finlande:	Ciproxin
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Irlande:	Ciproxin
Islande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Norvège:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Portugal:	Ciproxina
République Slovaque:	Ciprobay
République Tchèque:	Ciprobay
Royaume-Uni:	Ciproxin
Slovénie:	Ciprobay
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas:

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 250 mg, suspension buvable en sachets unidoses

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacin

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacin Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacin Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacin Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacin Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACIN BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacin Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacin. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacin Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacin Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez la suspension de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin

3. COMMENT PRENDRE LA CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

Prise de la suspension

Mélangez le contenu du sachet en appuyant doucement sur les faces du sachet unidosé. Ouvrez ensuite le sachet unidosé en le déchirant comme indiqué et avalez directement le contenu.

Vous pouvez prendre les sachets au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** la suspension buvable de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Essayez de prendre les sachets à peu près à la même heure chaque jour.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les sachets unidosés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive

- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [Brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes).

5. COMMENT CONSERVER LA CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Suspension buvable (en sachets unidoses)

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Espagne : Baycip

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 - Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 500 mg, suspension buvable en sachets unidoses

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez la suspension de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin

3. COMMENT PRENDRE LA CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des doutes sur le nombre de comprimés de Ciprofloxacine Bayer à prendre ou la façon de les prendre.

Prise de la suspension

Mélangez le contenu du sachet en appuyant doucement sur les faces du sachet unidosé. Ouvrez ensuite le sachet unidosé en le déchirant comme indiqué et avalez directement le contenu.

Vous pouvez prendre les sachets au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** la suspension buvable de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Essayez de prendre les sachets à peu près à la même heure chaque jour.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez les sachets unidosés restants ou la boîte avec vous pour les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive

- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [Brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes).

5. COMMENT CONSERVER LA CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Suspension buvable (en sachets unidoses)

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Espagne : Baycip

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 - Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 50 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacine Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacine Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez la suspension de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

La suspension de Ciprofloxacine Bayer contient 1,4 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute sur la façon de prendre Ciprofloxacine Bayer, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Préparation et prise de la suspension

Le produit est fourni dans 2 flacons. Le petit flacon contient les granulés que vous ajouterez au solvant contenu dans le grand flacon.

1. Ouvrez les deux flacons. Faites tourner le bouchon de sécurité vers la gauche tout en le maintenant enfoncé.
2. Versez les granulés pour suspension buvable dans le goulot du flacon de solvant. N'ajoutez pas d'eau dans le flacon de solvant.
3. Refermez le flacon contenant le solvant et les granulés versés, mettez-le à l'horizontale et agitez-le vigoureusement pendant 15 secondes environ.
4. Avant chaque utilisation, agitez vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours seulement, même si elle est conservée au réfrigérateur.
5. Essayez de prendre la suspension à peu près à la même heure chaque jour.
6. Utilisez systématiquement la cuillère-mesure fournie. Une cuillère pleine vous permettra de prendre une dose de 250 mg de Ciprofloxacine Bayer.
7. Il est possible de boire un verre d'eau après avoir pris le médicament.
8. Vous pouvez prendre la suspension au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** la suspension de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez la suspension buvable restante ou la boîte avec vous afin de les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges

- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes).

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur

Granulés et solvant pour suspension buvable

[À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay
Autriche:	Ciproxin
Belgique:	Ciproxine
Danemark:	Ciproxin
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Irlande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Pays-Bas:	Ciproxin
Portugal:	Ciproxina
Royaume-Uni:	Ciproxin
Roumanie:	Ciproxin
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacin Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/ml, granulés et solvant pour suspension buvable

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacin

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacin Bayer et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ciprofloxacin Bayer?
3. Comment prendre Ciprofloxacin Bayer?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacin Bayer?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacin Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacin. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacin Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacin Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER?

Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de prendre Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant la prise de Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer** car votre vie pourrait être mise en danger, **et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et mettez le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Une diarrhée peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, arrêtez immédiatement de prendre Ciprofloxacine Bayer, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal et contactez votre médecin.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous prenez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer et contactez immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle diminution du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous prenez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : Ne prenez jamais de Ciprofloxacine Bayer).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Prendre Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables.

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Certains médicaments **atténuent** les effets de Ciprofloxacine Bayer. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévéramer)
- des médicaments ou compléments contenant du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer

S'il est essentiel pour vous de prendre ces médicaments, prenez Ciprofloxacine Bayer au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

Aliments et boissons

Si vous prenez Ciprofloxacine Bayer en dehors des repas, ne consommez pas de produits laitiers (par ex. lait ou yaourts) ou de boissons enrichies en calcium quand vous prenez la suspension de ciprofloxacine car les produits laitiers peuvent diminuer l'effet du médicament.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas de Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

La suspension de Ciprofloxacine Bayer contient 1,3 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière

3. COMMENT PRENDRE CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous devez prendre, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère. Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute sur la façon de prendre Ciprofloxacine Bayer, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Préparation et prise de la suspension

Le produit est fourni dans 2 flacons. Le petit flacon contient les granulés que vous ajouterez au solvant contenu dans le grand flacon.

1. Ouvrez les deux flacons. Faites tourner le bouchon de sécurité vers la gauche tout en le maintenant enfoncé.
2. Versez les granulés pour suspension buvable dans le goulot du flacon de solvant. N'ajoutez pas d'eau dans le flacon de solvant.
3. Refermez le flacon contenant le solvant et les granulés versés, mettez-le à l'horizontale et agitez-le vigoureusement pendant 15 secondes environ.
4. Avant chaque utilisation, agitez vigoureusement le flacon pendant 15 secondes environ. La suspension reconstituée reste stable pendant 14 jours seulement, même si elle est conservée au réfrigérateur.
5. Essayez de prendre la suspension à peu près à la même heure chaque jour.
6. Utilisez systématiquement la cuillère-mesure fournie. Une cuillère pleine vous permettra de prendre une dose de 500 mg de Ciprofloxacine Bayer.
7. Il est possible de boire un verre d'eau après avoir pris le médicament.
8. Vous pouvez prendre la suspension au cours ou en dehors des repas. Le calcium présent dans un repas normal n'a pas d'incidence grave sur l'effet du médicament. Cependant, **ne prenez pas** la suspension de Ciprofloxacine Bayer avec des produits laitiers de type lait ou yaourt ou des jus de fruit enrichis (par ex. jus d'orange enrichi en calcium).

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous avez pris plus de Ciprofloxacine Bayer que vous n'auriez dû

- Si vous avez dépassé la dose prescrite, consultez immédiatement votre médecin. Si possible, emportez la suspension buvable restante ou la boîte avec vous afin de les montrer au médecin.

Si vous oubliez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Prenez la dose oubliée dès que possible, puis continuez le traitement normalement. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée et continuez le traitement normalement. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Veillez à suivre votre traitement jusqu'à la fin.

Si vous arrêtez de prendre Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de prendre ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée
- douleurs des articulations chez l'enfant

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dus à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût
- vomissements, douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- augmentation de la quantité de certaines substances dans le sang (transaminases et/ou bilirubine)
- éruption cutanée, démangeaisons, urticaire
- douleurs dans les muscles et les os, douleurs des articulations chez l'adulte
- altération de la fonction rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- réaction allergique, gonflement (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle, diminution de sensibilité de la peau, tremblements, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges

- troubles de la vision
- bourdonnements d'oreilles, troubles ou perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle, évanouissement
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- troubles hépatiques, jaunisse (ictère cholestatique), hépatite
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique) , diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) , diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale , aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (Voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique ou choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires], maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger,(voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), altération de l'odorat (troubles olfactifs), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies) ; éruptions cutanées diverses (par exemple, syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer) ; aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes).

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur

Granulés et solvant pour suspension buvable

[À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay
Autriche:	Ciproxin
Danemark:	Ciproxin
Espagne :	Baycip
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Irlande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Portugal:	Ciproxina
Roumanie:	Ciproxin
Royaume-Uni:	Ciproxin
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique.

Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer ?
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Bayer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR CIPROFLOXACINE BAYER ?

Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté**, car votre vie pourrait être mise en danger. **Informez alors immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté ; mettez alors le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, informez en tout de suite votre médecin. Le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être immédiatement arrêté, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous recevez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle réduction du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous recevez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous recevez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

N'utilisez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : **Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si**).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Utiliser Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables..

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur votre traitement de Ciprofloxacine Bayer.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

Glucose

[À compléter au niveau national]

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous sera administrée, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère.

Le professionnel de santé injectera chaque dose dans votre circulation sanguine en perfusion lente dans une de vos veines. Chez l'enfant, la perfusion durera 60 minutes. Chez l'adulte, la durée de la perfusion sera de 60 minutes pour l'administration de la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et sera de 30 minutes pour l'administration de la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. Administrer la perfusion lentement contribue à éviter l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous arrêtez le traitement par Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de recevoir ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée, vomissements
- douleurs des articulations chez l'enfant
- réaction locale au site d'injection, éruption cutanée
- élévation temporaire de certaines enzymes du foie présentes dans le sang (transaminases)

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dus à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût, fourmillements, sensibilité inhabituelle, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle
- douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- troubles hépatiques temporaires, élévation de la quantité d'une substance présente dans le sang (bilirubine), jaunisse (ictère cholestatique)
- démangeaisons, urticaire
- douleur dans les muscles ou les os, douleur des articulations chez l'adulte

- altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre, rétention d'eau
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réaction allergique, gonflement allergique (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires] pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- diminution de sensibilité de la peau, tremblements, migraine, altération de l'odorat (troubles olfactifs)
- bourdonnements d'oreilles, troubles de l'audition
- évanouissement, inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- hépatite, destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique, maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- éruptions cutanées diverses (par exemple syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution pour perfusion

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Belgique:	Ciproxine
Danemark:	Ciproxin
Estonie:	Ciproxin
Finlande:	Ciproxin
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Irlande:	Ciproxin
Islande	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Norvège:	Ciproxin
Portugal:	Ciproxina
Royaume Uni	Ciproxin
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Ciprofloxacine Bayer doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est de 60 minutes. Chez l'adulte, elle est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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.

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, la formation d'un précipité, une solution trouble ou un changement de couleur.

Une réaction d'incompatibilité se produira avec tout médicament/toute solution pour perfusion présentant une instabilité physique ou chimique au pH de la solution (par ex. la pénicilline ou les solutions d'héparine), en particulier avec les solutions ajustées pour obtenir un pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,5-4,6).

Un traitement initié par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer ?
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Bayer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR CIPROFLOXACINE BAYER ?

Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté**, car votre vie pourrait être mise en danger. **Informez alors immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté ; mettez alors le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, informez en tout de suite votre médecin. Le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être immédiatement arrêté, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous recevez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle réduction du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous recevez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous recevez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

N'utilisez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : **Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si**).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Utiliser Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables..

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur votre traitement de Ciprofloxacine Bayer.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

Glucose

[À compléter au niveau national]

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous sera administrée, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère.

Le professionnel de santé injectera chaque dose dans votre circulation sanguine en perfusion lente dans une de vos veines. Chez l'enfant, la perfusion durera 60 minutes. Chez l'adulte, la durée de la perfusion sera de 60 minutes pour l'administration de la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et sera de 30 minutes pour l'administration de la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. Administrer la perfusion lentement contribue à éviter l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous arrêtez le traitement par Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de recevoir ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée, vomissements
- douleurs des articulations chez l'enfant
- réaction locale au site d'injection, éruption cutanée
- élévation temporaire de certaines enzymes du foie présentes dans le sang (transaminases)

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût, fourmillements, sensibilité inhabituelle, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle
- douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- troubles hépatiques temporaires, élévation de la quantité d'une substance présente dans le sang (bilirubine), jaunisse (ictère cholestatique)
- démangeaisons, urticaire
- douleur dans les muscles ou les os, douleur des articulations chez l'adulte

- altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre, rétention d'eau
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réaction allergique, gonflement allergique (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires] pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- diminution de sensibilité de la peau, tremblements, migraine, altération de l'odorat (troubles olfactifs)
- bourdonnements d'oreilles, troubles de l'audition
- évanouissement, inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- hépatite, destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique, maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- éruptions cutanées diverses (par exemple syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution pour perfusion

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Belgique:	Ciproxine
Danemark:	Ciproxin
Estonie:	Ciproxin
Finlande:	Ciproxin
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Irlande:	Ciproxin
Islande	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Norvège:	Ciproxin
Royaume Uni	Ciproxin
Suède:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique.

Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 – N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 – Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 – Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 – Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 – Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Ciprofloxacine Bayer doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est de 60 minutes. Chez l'adulte, elle est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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.

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, la formation d'un précipité, une solution trouble ou un changement de couleur.

Une réaction d'incompatibilité se produira avec tout médicament/toute solution pour perfusion présentant une instabilité physique ou chimique au pH de la solution (par ex. la pénicilline ou les solutions d'héparine), en particulier avec les solutions ajustées pour obtenir un pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,5-4,6).

Un traitement initié par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 100 mg/50 ml, solution pour perfusion [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer ?
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Bayer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR CIPROFLOXACINE BAYER ?

Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté**, car votre vie pourrait être mise en danger. **Informez alors immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté ; mettez alors le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, informez en tout de suite votre médecin. Le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être immédiatement arrêté, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous recevez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle réduction du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous recevez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous recevez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

N'utilisez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : **Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si**).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Utiliser Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables..

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur votre traitement de Ciprofloxacine Bayer.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

Sodium

[À compléter au niveau national]

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous sera administrée, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère.

Le professionnel de santé injectera chaque dose dans votre circulation sanguine en perfusion lente dans une de vos veines. Chez l'enfant, la perfusion durera 60 minutes. Chez l'adulte, la durée de la perfusion sera de 60 minutes pour l'administration de la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et sera de 30 minutes pour l'administration de la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. Administrer la perfusion lentement contribue à éviter l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous arrêtez le traitement par Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de recevoir ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée, vomissements
- douleurs des articulations chez l'enfant
- réaction locale au site d'injection, éruption cutanée
- élévation temporaire de certaines enzymes du foie présentes dans le sang (transaminases)

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dus à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût, fourmillements, sensibilité inhabituelle, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle
- douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- troubles hépatiques temporaires, élévation de la quantité d'une substance présente dans le sang (bilirubine), jaunisse (ictère cholestatique)
- démangeaisons, urticaire
- douleur dans les muscles ou les os, douleur des articulations chez l'adulte

- altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre, rétention d'eau
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réaction allergique, gonflement allergique (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires] pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- diminution de sensibilité de la peau, tremblements, migraine, altération de l'odorat (troubles olfactifs)
- bourdonnements d'oreilles, troubles de l'audition
- évanouissement, inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- hépatite, destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique, maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- éruptions cutanées diverses (par exemple syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution pour perfusion

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacine ANTIBAC; Ciprofloxacine BAYER; Ciprofloxacine VITAL
Autriche:	Ciproxin
Belgique:	Ciproxine
Grèce:	Ciproxin
Hongrie:	Ciprobay
Irlande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Malte:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay
République Slovaque:	Ciprobay
République Tchèque :	Ciprobay
Royaume Uni:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 - Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Ciprofloxacine Bayer doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de perfusion est de 60 minutes. Chez l'adulte, elle est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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.

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, la formation d'un précipité, une solution trouble ou un changement de couleur.

Une réaction d'incompatibilité se produira avec tout médicament/toute solution pour perfusion présentant une instabilité physique ou chimique au pH de la solution (par ex. la pénicilline ou les solutions d'héparine), en particulier avec les solutions ajustées pour obtenir un pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,9-4,5).

Le traitement initié par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 200 mg/100 ml, solution pour perfusion [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer ?
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Bayer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR CIPROFLOXACINE BAYER ?

Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté**, car votre vie pourrait être mise en danger. **Informez alors immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté ; mettez alors le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, informez en tout de suite votre médecin. Le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être immédiatement arrêté, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous recevez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle réduction du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous recevez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous recevez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

N'utilisez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : **Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si**).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Utiliser Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables..

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur votre traitement de Ciprofloxacine Bayer.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

Sodium

[À compléter au niveau national]

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous sera administrée, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère.

Le professionnel de santé injectera chaque dose dans votre circulation sanguine en perfusion lente dans une de vos veines. Chez l'enfant, la perfusion durera 60 minutes. Chez l'adulte, la durée de la perfusion sera de 60 minutes pour l'administration de la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et sera de 30 minutes pour l'administration de la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. Administrer la perfusion lentement contribue à éviter l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous arrêtez le traitement par Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de recevoir ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée, vomissements
- douleurs des articulations chez l'enfant
- réaction locale au site d'injection, éruption cutanée
- élévation temporaire de certaines enzymes du foie présentes dans le sang (transaminases)

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dus à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût, fourmillements, sensibilité inhabituelle, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle
- douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- troubles hépatiques temporaires, élévation de la quantité d'une substance présente dans le sang (bilirubine), jaunisse (ictère cholestatique)
- démangeaisons, urticaire
- douleur dans les muscles ou les os, douleur des articulations chez l'adulte

- altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre, rétention d'eau
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réaction allergique, gonflement allergique (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires] pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- diminution de sensibilité de la peau, tremblements, migraine, altération de l'odorat (troubles olfactifs)
- bourdonnements d'oreilles, troubles de l'audition
- évanouissement, inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- hépatite, destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique, maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- éruptions cutanées diverses (par exemple syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution pour perfusion

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacine ANTIBAC; Ciprofloxacine BAYER; Ciprofloxacine VITAL
Autriche:	Ciproxin; Ciprofloxacine « BAYER »
Belgique:	Ciproxine
Bulgarie:	Ciprobay
Chypre :	Ciproxin
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Hongrie:	Ciprobay
Irlande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Luxembourg:	Ciproxine
Malte:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay

Portugal:	Ciproxina
Roumanie:	Ciprobay
République Slovaque:	Ciprobay
République Tchèque :	Ciprobay
Slovénie:	Ciprobay
Royaume Uni:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 - Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Ciprofloxacine Bayer doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de perfusion est de 60 minutes. Chez l'adulte, elle est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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.

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, la formation d'un précipité, une solution trouble ou un changement de couleur.

Une réaction d'incompatibilité se produira avec tout médicament/toute solution pour perfusion présentant une instabilité physique ou chimique au pH de la solution (par ex. la pénicilline ou les solutions d'héparine), en particulier avec les solutions ajustées pour obtenir un pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,9-4,5).

Le traitement initié par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacine Bayer et noms associés (voir Annexe I) 400 mg/200 ml, solution pour perfusion [Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Ciprofloxacine

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de recevoir ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer ?
3. Comment utiliser Ciprofloxacine Bayer ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ciprofloxacine Bayer ?
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE BAYER ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ ?

Ciprofloxacine Bayer est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. La substance active est la ciprofloxacine. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

Chez l'adulte

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'adulte pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des voies respiratoires
- infections persistantes ou récurrentes de l'oreille ou des sinus
- infections urinaires
- infections des testicules
- infections des organes génitaux chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- traitement des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- prévention des infections chez les patients présentant une diminution importante du taux de globules blancs (neutropénie)
- exposition à la maladie du charbon

Si vous présentez une infection sévère ou une infection due à différents types de bactéries, un traitement antibiotique additionnel pourra vous être prescrit en complément de Ciprofloxacine Bayer.

Chez l'enfant et l'adolescent

Ciprofloxacine Bayer est utilisé chez l'enfant et l'adolescent, sous le contrôle d'un spécialiste, pour traiter les infections bactériennes suivantes :

- infections des poumons et des bronches chez l'enfant et l'adolescent atteint de mucoviscidose
- infections urinaires compliquées, y compris les infections ayant atteint les reins (pyélonéphrite)
- exposition à la maladie du charbon

Ciprofloxacine Bayer peut également être utilisé pour traiter d'autres infections sévères spécifiques de l'enfant et de l'adolescent si votre médecin le juge nécessaire.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT DE RECEVOIR CIPROFLOXACINE BAYER ?

Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacine Bayer (voir rubrique 6) ;
- vous prenez de la tizanidine (voir rubrique 2 : Prise d'autres médicaments).

Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer

Avant de recevoir Ciprofloxacine Bayer

Prévenez votre médecin si :

- vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que Ciprofloxacine Bayer ;
- vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) ;
- vous avez des antécédents de trouble du rythme cardiaque (arythmie).

Pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer**. Votre médecin déterminera si le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être interrompu.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un faible risque de survenue de réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, vertiges, nausées ou évanouissements, ou vertiges lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté**, car votre vie pourrait être mise en danger. **Informez alors immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations et des tendinites** peuvent se produire occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticostéroïdes. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être arrêté ; mettez alors le membre atteint au repos. Évitez tout effort inutile car ceci pourrait augmenter les risques de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** de type ischémie cérébrale ou accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. S'ils surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de Ciprofloxacine Bayer. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par Ciprofloxacine Bayer. Dans ces cas, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Vous pouvez présenter des symptômes évocateurs d'une neuropathie, tels que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire lors de la prise d'antibiotiques, y compris avec Ciprofloxacine Bayer, même plusieurs semaines après la fin du traitement. Si la diarrhée devient sévère ou persiste, ou si vous remarquez la présence de sang ou de mucus dans vos selles, informez en tout de suite votre médecin. Le traitement par Ciprofloxacine Bayer devra être immédiatement arrêté, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Prévenez le médecin ou le laboratoire d'analyses que vous recevez Ciprofloxacine Bayer si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme de type perte d'appétit, ictère (jaunisse), urines foncées, démangeaisons ou sensibilité de l'estomac à la palpation, le traitement par Ciprofloxacine Bayer doit être arrêté ; informez alors immédiatement votre médecin.
- Ciprofloxacine Bayer peut diminuer le taux de vos globules blancs dans le sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une détérioration importante de votre état général, ou une fièvre accompagnée de symptômes d'infection locale tels que des douleurs dans la gorge/le pharynx/la bouche ou des problèmes urinaires, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Une analyse de sang sera effectuée afin de rechercher une éventuelle réduction du taux de certains globules blancs (agranulocytose). Il est important d'indiquer à votre médecin que vous recevez ce médicament.
- Prévenez votre médecin si vous ou un membre de votre famille êtes atteint d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous recevez Ciprofloxacine Bayer. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

N'utilisez pas de Ciprofloxacine Bayer en même temps que la tizanidine car ceci pourrait provoquer des effets indésirables tels qu'une baisse de la tension artérielle et des somnolences (voir rubrique 2 : **Vous ne devez jamais recevoir de Ciprofloxacine Bayer si**).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec Ciprofloxacine Bayer. Utiliser Ciprofloxacine Bayer en même temps que ces médicaments pourrait avoir une incidence sur les effets thérapeutiques de ces produits, et augmenter la probabilité de survenue des effets indésirables..

Prévenez votre médecin si vous prenez :

- warfarine ou autres anticoagulants oraux (destinés à fluidifier le sang)
- probénécide (utilisé pour traiter la goutte)
- méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde)
- théophylline (utilisée dans des problèmes respiratoires)
- tizanidine (utilisée dans les problèmes de spasticité musculaire liés à la sclérose en plaques)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)

Ciprofloxacine Bayer peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine

Aliments et boissons

Les aliments et les boissons n'ont pas d'effet sur votre traitement de Ciprofloxacine Bayer.

Grossesse et allaitement

Il est préférable d'éviter d'utiliser Ciprofloxacine Bayer pendant la grossesse. Prévenez votre médecin si vous envisagez une grossesse.

Ne prenez pas Ciprofloxacine Bayer pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ciprofloxacine Bayer peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à Ciprofloxacine Bayer avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Bayer

Sodium

[À compléter au niveau national]

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE BAYER ?

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de Ciprofloxacine Bayer vous sera administrée, à quelle fréquence et pendant combien de temps. Ceci dépendra du type d'infection et de sa sévérité.

Prévenez votre médecin si vous avez des problèmes rénaux car la dose de médicament à prendre devra éventuellement être adaptée.

Le traitement dure généralement de 5 à 21 jours mais peut être plus long en cas d'infection sévère.

Le professionnel de santé injectera chaque dose dans votre circulation sanguine en perfusion lente dans une de vos veines. Chez l'enfant, la perfusion durera 60 minutes. Chez l'adulte, la durée de la perfusion sera de 60 minutes pour l'administration de la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et sera de 30 minutes pour l'administration de la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. Administrer la perfusion lentement contribue à éviter l'apparition d'effets indésirables immédiats.

Pensez à boire abondamment pendant le traitement par Ciprofloxacine Bayer.

Si vous arrêtez le traitement par Ciprofloxacine Bayer

- Il est important que vous **suiviez le traitement jusqu'à la fin** même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours. Si vous arrêtez de recevoir ce médicament trop tôt, votre infection pourrait ne pas être complètement guérie et les symptômes de l'infection pourraient réapparaître ou s'aggraver. Vous pourriez également développer une résistance bactérienne à cet antibiotique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Bayer peut provoquer des effets indésirables mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous ressentez un des effets indésirables comme grave ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- nausées, diarrhée, vomissements
- douleurs des articulations chez l'enfant
- réaction locale au site d'injection, éruption cutanée
- élévation temporaire de certaines enzymes du foie présentes dans le sang (transaminases)

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- surinfections fongiques (dus à des champignons)
- concentration élevée des éosinophiles (une sorte de globules blancs), augmentation ou diminution des cellules présentes dans le sang servant à la coagulation sanguine (plaquettes)
- perte d'appétit (anorexie)
- hyperactivité, agitation, confusion, désorientation, hallucinations
- maux de tête, étourdissements, troubles du sommeil, troubles du goût, fourmillements, sensibilité inhabituelle, crises convulsives (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), vertiges
- troubles de la vision
- perte de l'audition
- accélération des battements cardiaques (tachycardie)
- dilatation des vaisseaux sanguins (vasodilatation), baisse de la pression artérielle
- douleurs abdominales, problèmes digestifs tels que des problèmes d'estomac (indigestion/brûlures d'estomac) ou flatulences
- troubles hépatiques temporaires, élévation de la quantité d'une substance présente dans le sang (bilirubine), jaunisse (ictère cholestatique)
- démangeaisons, urticaire
- douleur dans les muscles ou les os, douleur des articulations chez l'adulte

- altération de la fonction rénale, insuffisance rénale
- sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre, rétention d'eau
- élévation du taux de phosphatases alcalines sanguines (une substance présente dans le sang)

Effets indésirables rares (entre 1 et 10 personnes sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de rares cas) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- modification du nombre des globules rouges ou de certains globules blancs (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), diminution simultanée du nombre des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, aplasie médullaire (appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines) pouvant également être fatale (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- réaction allergique, gonflement allergique (œdème) ou gonflement rapide de la peau et des muqueuses (œdème de Quincke), choc anaphylactique [brusque gonflement du visage et du cou avec des difficultés respiratoires] pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression, troubles psychiatriques (réactions psychotiques) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- diminution de sensibilité de la peau, tremblements, migraine, altération de l'odorat (troubles olfactifs)
- bourdonnements d'oreilles, troubles de l'audition
- évanouissement, inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- essoufflement, y compris symptômes asthmatiques
- pancréatite (inflammation du pancréas)
- hépatite, destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant de façon très rare à une insuffisance hépatique pouvant mettre en jeu la vie du patient
- sensibilité à la lumière (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies)
- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes, rupture des tendons – en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- présence de sang ou de cristaux dans les urines (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer), inflammation des voies urinaires
- transpiration excessive
- concentration anormale dans le sang d'un facteur de coagulation (prothrombine), augmentation de la concentration dans le sang de l'enzyme amylase (une enzyme issue du pancréas)

Effets indésirables très rares (moins de 1 personne sur 10 000 peut présenter les effets suivants) :

- diminution d'origine particulière du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), diminution très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose)
- réactions allergiques sévères (réaction anaphylactique, maladie sérique) pouvant mettre la vie du patient en danger (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer)
- troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), hypertension intracrânienne
- troubles de la vision des couleurs
- éruptions cutanées diverses (par exemple syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell [décollement de la peau pouvant rapidement s'étendre à tout le corps] potentiellement fatal)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons, aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Faites attention avec Ciprofloxacine Bayer).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- atteinte neurologique telle que douleurs, brûlures, picotements, engourdissement et/ou faiblesse dans les extrémités
- anomalies sévères du rythme cardiaque, battements cardiaques irréguliers (torsades de pointes)

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE BAYER ?

[À compléter au niveau national]

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Bayer après la date de péremption mentionnée sur la boîte après la mention « EXP ». La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Bayer ?

[À compléter au niveau national]

Qu'est-ce que Ciprofloxacine Bayer et contenu de l'emballage extérieur ?

Solution pour perfusion

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

[Voir Annexe I – À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

Allemagne:	Ciprobay; Ciprofloxacine ANTIBAC; Ciprofloxacine BAYER; Ciprofloxacine VITAL
Autriche:	Ciproxin, Ciprofloxacine « BAYER »
Bulgarie:	Ciprobay
France:	Ciflox
Grèce:	Ciproxin
Hongrie:	Ciprobay
Irlande:	Ciproxin
Italie:	Ciproxin
Malte:	Ciproxin
Pays-Bas:	Ciproxin
Pologne:	Ciprobay
Portugal:	Ciproxina
République Tchèque :	Ciprobay
République Slovaque:	Ciprobay
Roumanie:	Ciprobay
Slovénie:	Ciprobay
Royaume Uni:	Ciproxin

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Conseils / éducation sanitaire

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues à des bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Votre médecin a choisi de vous prescrire des antibiotiques parce qu'ils conviennent précisément à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont parfois la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique.

Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage inapproprié des antibiotiques. Vous risquez même de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de réduire l'efficacité de l'antibiotique si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre
- les moments de prise
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

- 1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.
- 2 - Respectez strictement votre ordonnance.
- 3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale, même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.
- 4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne ; il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.
- 5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction appropriée de ce médicament.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Ciprofloxacine Bayer doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de perfusion est de 60 minutes. Chez l'adulte, elle est de 60 minutes pour la solution de 400 mg de Ciprofloxacine Bayer et de 30 minutes pour la solution de 200 mg de Ciprofloxacine Bayer. 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.

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, la formation d'un précipité, une solution trouble ou un changement de couleur.

Une réaction d'incompatibilité se produira avec tout médicament/toute solution pour perfusion présentant une instabilité physique ou chimique au pH de la solution (par ex. la pénicilline ou les solutions d'héparine), en particulier avec les solutions ajustées pour obtenir un pH alcalin (pH de la solution pour perfusion de ciprofloxacine : 3,9-4,5).

Le traitement initié par voie intraveineuse peut être poursuivi par voie orale.