

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CIFLOX ® 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de suspension après reconstitution (1 cuillère-mesure) contiennent 500 mg de ciprofloxacine
2,5 ml de suspension après reconstitution (1/2 cuillère-mesure) contiennent 250 mg de ciprofloxacine

Excipient: saccharose

1 cuillère-mesure (5 ml de suspension) contient environ 1,3 g de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés et solution pour suspension buvable

Aspect avant reconstitution:

Granulés: blancs à légèrement jaunâtres

Solvant: suspension blanche à légèrement jaunâtre

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

CIFLOX 500 mg /5ml granulés et solution pour 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 de 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 des parties molles 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 2 fois/jour à 1 + ½ 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	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

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)
	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.		
	500 mg 2 fois/jour	5 ml 2 fois/jour (1 cuillère-mesure de 5 ml 2 fois/jour)	7 jours
Cystite compliquée, Pyélonéphrite non 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)
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)	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
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)	1 jour (dose unique)
Infections de l'appareil génital	500 mg en dose unique	5 ml en dose unique correspondant à 1 cuillère-mesure de 5 ml en dose unique	au moins 14 jours
Urétrite et cervicite gonococciques	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)	
Orchi-épididymite et infections gynécologiques hautes			

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 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 négatif	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 des parties molles		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
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)	au max. 3 mois

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)	
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 toujours 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.

CTJ : 4.17 à 6.25 euros.

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.

Présence de saccharose

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable.

La suspension de CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable contient 1,3 g de saccharose par cuillère-mesure de 5 ml, dont il faut tenir compte dans la ration journalière. Ceci doit être pris en compte chez les patients atteints de diabète.

CIFLOX 500 mg/5 ml peut être nocif pour les dents.

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 CIFLOX (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) (<u>voir rubrique 4.4</u>)		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Éosinophilie	Leucopénie Anémie Neutropénie Hyperleucocytose Thrombocytopénie Thrombocytémie	Anémie hémolytique Agranulocytose Pancytopénie (mettant en jeu le pronostic)	

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)
				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) (<u>voir rubrique 4.4</u>). 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 (<u>voir rubrique 4.4</u> .)	
Affections du système nerveux		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (<u>voir rubrique 4.4</u>) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne	Neuropathie périphérique (<u>voir rubrique 4.4</u>)
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		

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 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) (<u>Voir rubrique 4.4</u>)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Éruption cutanée Prurit Urticaire	Réactions de photosensibilité (<u>voir rubrique 4.4.</u>)	Pétéchies Érythème polymorphe Érythème noueux Syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le	

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)
				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 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'amyasémie		

* 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> *

<p><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>Enteroccus 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

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 CIPLOX 250 mg/5 ml et CIPLOX 500 mg/5 ml suspensions buvables 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

Granulés : Hypromellose, stéarate de magnésium, dispersion de polyacrylate à 30 %, polysorbate 20, povidone.

Solvant : Lécithine de soja, triglycérides à chaîne moyenne, arôme fraise, saccharose, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Aucun ajout ne doit être effectué à la suspension finale reconstituée de ciprofloxacine.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation avant reconstitution : 2 ans.

Durée de conservation de la suspension buvable reconstituée : 14 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Granulés:

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Solvant:

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C, en évitant de le retourner. Ne pas congeler.

Occasionnellement, un léger film de couleur jaune peut être observé à la surface de la suspension. Ceci n'altère en rien la qualité pharmaceutique du produit.

Après reconstitution de la suspension buvable, ce médicament doit être utilisé dans les 14 jours et peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) ou à une température ne dépassant pas 30°C. Au-delà de ce délai, la suspension ne devra plus être utilisée. Ne pas congeler la suspension reconstituée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Granulés : Flacon en verre brun de type III de 30 ml muni d'un bouchon à vis PP/PE blanc opaque avec sécurité enfant.

Solvant : Flacon PEHD blanc de 150 ml muni d'un bouchon à vis inviolable (PP) avec sécurité enfant.

Cuillère-mesure : Cuillère-mesure (PE) bleue graduée de 5 ml.

Présentations:

- Boîte comprenant un flacon en verre brun contenant 15,9 g de granulés, un flacon (PEHD) blanc contenant 86 ml de solvant ainsi qu'une cuillère-mesure graduée en plastique de couleur bleue.

- Boîte comprenant cinq flacons en verre brun contenant chacun 15,9 g de granulés, cinq flacons (PEHD) blancs contenant chacun 86 ml de solvant ainsi que cinq cuillères-mesure graduées en plastique de couleur bleue.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

- Bouchon sécurité enfant : 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 (2° C - 8° C) 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 CIFLOX 500 mg/5 ml, granulés et solution pour suspension buvable.

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

BAYER SANTE

220, avenue de la Recherche

59120 LOOS

Standard : 03 28 16 34 00

Pharmacovigilance (N° Vert) : 0 800 87 54 54

www.bayerhealthcare.fr

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

344 194-0 ou 34009 344 194 0 9 : 15,9 g de granulés en flacon (verre brun) et 86 ml de solvant en flacon (PE), avec cuillère-mesure (PE) graduée de 5 ml. Boite de 1.

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

24 juillet 1997 / 31 janvier 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07 Avril 2011.

11. DOSIMETRIE

Sans objet

12 INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament remboursé Sec. Soc. à 65%

344 194-0: 15,9 g de granulés en flacon (verre brun de type III) et 100 ml de solution en flacon (PEHD), bouchon (PEHD/PP) avec cuillère-mesure (PE) graduée de 5 ml : 41.66 €

V01/12

En vertu des dispositions des articles 38 et suivants de la loi informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Bayer Santé, Parc Eurasanté, 220 Avenue de la recherche, 59373 LOOS Cedex.

Si vous souhaitez faire connaître votre appréciation sur la qualité de la visite délivrée, vous pouvez écrire au Pharmacien Responsable de Bayer Santé : PR.France@bayer.com