

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimés ronds, presque blancs à légèrement jaunâtres, marqués de « CIP 250 » sur une face et de la croix BAYER sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

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

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

##### Chez l'adulte

- Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif
  - exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive
  - infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie
  - pneumonies
- Otites moyennes chroniques purulentes
- Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif
- Infections urinaires
- Infections de l'appareil génital
  - urétrites et cervicites gonococciques dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - orchio-épididymites, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
  - infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* sensibles
- Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur)
- Infections intra-abdominales
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Otites malignes externes
- Infections ostéoarticulaires
- Prophylaxie des infections invasives à *Neisseria meningitidis*
- Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif)

La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée.

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

- Infections broncho-pulmonaires 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

### Posologie

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

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

Le traitement des infections dues à certains germes (par 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	Exacerbations aiguës de sinusite chronique	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otitites moyennes chroniques purulentes	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours
	Otitites malignes externes	750 mg 2 fois/jour	28 jours et jusqu'à 3 mois
Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Cystites non compliquées	250 mg 2 fois/jour à 500 mg 2 fois/jour	3 jours
	Chez les femmes non-ménopausées, une dose unique de 500 mg peut être utilisée.		
	Cystites compliquées, Pyélonéphrites non compliquées	500 mg 2 fois/jour	7 jours
	Pyélonéphrites compliquées	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 10 jours; peut être poursuivi pendant plus de 21 jours dans certaines situations particulières (telles que la présence d'abcès)
	Prostatites	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	2 à 4 semaines (aiguë) à 4 à 6 semaines (chronique)
Infections de l'appareil génital	Urétrites et cervicites gonococciques	500 mg en dose unique	1 jour (dose unique)
	Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au moins 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)	
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 des parties molles	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	7 à 14 jours	
Infections ostéoarticulaires	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	au max. 3 mois	
Traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine bactérienne est suspectée. La ciprofloxacine doit être administrée en association avec un/des antibiotique(s) approprié(s) conformément aux recommandations officielles.	500 mg 2 fois/jour à 750 mg 2 fois/jour	Le traitement doit être poursuivi pendant toute la durée de la neutropénie	
Prophylaxie des infections invasives à <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg 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>	

#### Population pédiatrique

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
Mucoviscidose	20 mg/kg 2 fois/jour avec un maximum de 750 mg par dose	10 à 14 jours
Infections urinaires compliquées et 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

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant éventuellement une phase initiale de traitement avec la ciprofloxacine administrée par voie parentérale)
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

#### Patients âgés

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

#### Patients atteints d'insuffisance rénale et hépatique

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

Clairance de la créatinine [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	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 mentionnés à la [rubrique 6.1](#).
- Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine ([voir rubrique 4.5](#)).

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

##### **Infections sévères et infections mixtes par des bactéries à Gram positif et anaérobies**

La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections qui peuvent être dues à des germes à Gram positif ou anaérobies. Pour ce type d'infections, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.

##### **Infections à streptocoques (y compris à *Streptococcus pneumoniae*)**

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.

##### **Infections de l'appareil génital**

Les urétrites et cervicites gonococciques, les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones.

La ciprofloxacine doit donc être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

##### **Infections urinaires**

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

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine, pouvant être utilisée dans le traitement des cystites non compliquées chez les femmes non ménopausées, ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que le taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

##### **Infections intra-abdominales**

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

##### **Diarrhée du voyageur**

Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance du germe en cause à la ciprofloxacine dans les pays visités.

##### **Infections ostéoarticulaires**

La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique en fonction des résultats microbiologiques.

##### **Maladie du charbon**

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

##### **Population pédiatrique**

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

Chez des animaux immatures, la ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine: n = 335, âge moyen = 6,3 ans; comparateurs: n = 349, âge moyen = 6,2 ans; extrêmes = 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (détectées sur

la base des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J +42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'1 an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Etant donnée la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques ([voir rubrique 4.8](#)).

#### *Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose*

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

#### *Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite*

Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats des examens microbiologiques.

Des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques.

#### *Autres infections sévères spécifiques*

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

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

### **Hypersensibilité**

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

### **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. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. 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 car les symptômes peuvent être exacerbés ([voir rubrique 4.8](#)).

### **Troubles de la vision**

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

### **Photosensibilité**

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement ([voir rubrique 4.8](#)).

## **Système nerveux central**

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas d'état de mal épiléptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue ([voir rubrique 4.8](#)). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, 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**

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

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

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations.

([Voir rubrique 4.2](#) Patients âgés, [rubrique 4.5](#), [rubrique 4.8](#) et [rubrique 4.9](#)).

## **Hypoglycémie**

Comme avec les autres quinolones, une hypoglycémie a été rapportée le plus souvent chez des patients diabétiques, principalement dans la population âgée. Chez tous les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie ([voir rubrique 4.8](#)).

## **Système gastro-intestinal**

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

## **Système rénal et urinaire**

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

## **Insuffisance rénale**

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

## **Système hépatobiliaire**

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine ([voir rubrique 4.8](#)). Devant tout signe et symptôme d'atteinte

hépatique (tels 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, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine, agomélatine). Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) ([voir rubrique 4.5](#)). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée.

### **Méthotrexate**

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

### **Interactions avec les tests de laboratoire**

L'activité *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 :**

#### **Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT**

La ciprofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) ([voir rubrique 4.4](#)).

#### **Formation de complexes par chélation**

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicaments contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par ex. calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par ex. le sévélamer ou le carbonate de lanthane), 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.



### Métoclopramide

Le métopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution du  $T_{max}$  de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.

### Oméprazole

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

### **Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux :**

#### Tizanidine

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

#### Méthotrexate

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

#### Théophylline

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

#### Autres dérivés de la xanthine

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

#### Phénytoïne

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

#### Ciclosporine

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

#### Antivitamines K

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR (« *International Normalized Ratio* »). L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).

#### Duloxétine

Dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée ([voir rubrique 4.4](#)).

### Ropinirole

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

### Lidocaïne

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

### Clozapine

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

### Sildénafil

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

### Agomélatine

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

### Zolpidem

L'administration concomitante de ciprofloxacine peut entraîner une augmentation des concentrations sanguines de zolpidem : une utilisation simultanée n'est pas recommandée.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

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

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

### **Allaitement**

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

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

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

#### 4.8. Effets indésirables

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

Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché de 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)
<b>Infections et infestations</b>		Surinfections mycotiques			
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>		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)	
<b>Affections du système immunitaire</b>			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	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Diminution de l'appétit	Hyperglycémie Hypoglycémie (voir rubrique 4.4)		
<b>Affections psychiatriques</b>		Hyperactivité psychomotrice/ agitation	Confusion et désorientation Réactions d'anxiété Rêves anormaux Dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4) Hallucinations	Réactions psychotiques (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4)	Manie, y compris hypomanie

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)
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées Étourdissements Troubles du sommeil Dysgueusie	Paresthésie et dysesthésie Hypo-esthésie Tremblements Crises convulsives (incluant des états de mal épileptique) (voir rubrique 4.4) Vertige	Migraine Trouble de la coordination Trouble de la marche Troubles de l'olfaction Hypertension intracrânienne et pseudo-tumeur cérébrale	Neuropathie périphérique et polyneuropathie (voir rubrique 4.4)
<b>Affections oculaires</b>			Troubles de la vision (par exemple diplopie)	Distorsion de la vision des couleurs	
<b>Affections de l'oreille et du labyrinthe</b>			Acouphènes Surdité/ altération de l'audition		
<b>Affections cardiaques</b>			Tachycardie		Arythmie ventriculaire et torsades de pointes  (rapportés principalement chez des patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), Allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (voir rubriques 4.4 et 4.9)
<b>Affections vasculaires</b>			Vasodilatation Hypotension Syncope	Vascularite	
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>			Dyspnée (y compris affection asthmatique)		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Diarrhée	Vomissements Douleurs gastro-intestinales et abdominales Dyspepsie Flatulences	Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir <a href="#">rubrique 4.4</a> )	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)
<b>Affections hépatobiliaires</b>		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)	
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>		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)	Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée (PEAG) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome)
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Douleurs musculo-squelettiques (par ex. douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques) Arthralgie	Myalgie Arthrite Augmentation du tonus musculaire et crampes	Faiblesse musculaire Tendinite Rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4) Exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4)	
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>		Dysfonctionnement rénal	Insuffisance rénale Hématurie Cristallurie (voir rubrique 4.4) Néphrite tubulo-interstitielle		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>		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	Élévation de l'amylasémie		Augmentation de l'INR (« <i>International Normalized Ratio</i> ») (chez les patients traités par des antivitamines K)

### **Population pédiatrique**

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

### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

## **4.9. Surdosage**

A la suite d'un surdosage de 12 g, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée à la suite d'un surdosage aigu de 16 g.

Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.

En plus des mesures d'urgence standard, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les anti-acides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.

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

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

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone, code ATC : J01MA02.**

#### **Mécanisme d'action**

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

#### **Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamique**

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) 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> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	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

<sup>1</sup>*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**

### **Aérobies à Gram positif**

*Bacillus anthracis* (1)

### **Aérobies à Gram négatif**

*Aeromonas* spp.

*Brucella* spp.

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella* spp.

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella* spp.

*Salmonella* spp.\*

*Shigella* spp.\*

*Vibrio* spp.

*Yersinia pestis*

### **Anaérobies**

*Mobiluncus*

### **Autres**

*Chlamydia trachomatis* (\$)

*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

## **ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES**

### **RESISTANCE ACQUISE $\geq$ 10%**

#### **Aérobies à Gram positif**

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus* spp.\* (2)

#### **Aérobies à Gram négatif**

*Acinetobacter baumannii*+

*Burkholderia cepacia*+\*

*Campylobacter* spp.+\*

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*



*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*\*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*\*

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*\*

#### **Anaérobies**

*Peptostreptococcus* spp.

*Propionibacterium acnes*

### **ESPECES NATURELLEMENT RESISTANTES**

#### **Aérobies à Gram positif**

*Actinomyces*

*Enteroccus faecium*

*Listeria monocytogenes*

#### **Aérobies à Gram négatif**

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### **Anaérobies**

A l'exception de celles listées ci-dessus

#### **Autres**

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* 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

) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité *in-vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois d'un traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte, est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

) Les souches de *S.aureus* résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et importante, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise.

Après administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales ( $C_{max}$ ) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/l. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1 000 mg.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %.

Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

### **Distribution**

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

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

### **Biotransformation**

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

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

### **Élimination**

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à un moindre degré, par voie fécale. La demi-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

<b>Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)</b>		
	<b>Administration par voie orale</b>	
	<b>Urine</b>	<b>Fécès</b>
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Cellulose microcristalline, crospovidone, amidon de maïs, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : Hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E 171).

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

5 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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

L'un des matériaux suivants peut être utilisé pour le conditionnement primaire :

Plaquette incolore transparente ou blanche opaque PVC/PVDC/Aluminium.

Plaquette incolore transparente ou blanche opaque PP/Aluminium.

Plaquette Aluminium/Aluminium.

Boîtes de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 ou 500 comprimés pelliculés sécables.

*Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.*

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

Pas d'exigences particulières.

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

**BAYER HEALTHCARE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

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

- 34009 332 014 2 5 : 6 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 329 812 9 8 : 12 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 330 272 4 7 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 555 960 5 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 364 292 8 4 : 6 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).
- 34009 364 293 4 5 : 12 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).
- 34009 364 294 0 6 : 20 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).
- 34009 565 381 8 8 : 100 comprimés sous plaquettes (polypropylène/aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

## ANNEXE IIIA

### ETIQUETAGE

#### MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

#### NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur.

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

**Ciprofloxacine**

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate).

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients à effet notoire : sans objet.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé sécable.

Boîtes de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 ou 500 comprimés pelliculés sécables.

#### 5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

#### 8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

#### 9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

**10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Sans objet.

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Titulaire**

**BAYER HEALTHCARE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**Exploitant**

**BAYER HEALTHCARE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

**12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Médicament autorisé N° :

**13. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

Sans objet.

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Conformément à la réglementation en vigueur.

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 08 août 2008 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

**NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS**

Plaquette PVC/PVDC/Aluminium

Plaquette PP/Aluminium

Plaquette Aluminium/Aluminium

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

Ciprofloxacin

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**BAYER HEALTHCARE**

**3. DATE DE PEREMPTION**

EXP {MM/AAAA}

**4. NUMERO DU LOT**

Lot {numéro}

**5. AUTRES**

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

Sans objet.

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Sans objet.

**3. DATE DE PEREMPTION**

Sans objet.

**4. NUMERO DU LOT**

Sans objet.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE**

Sans objet.

**6. AUTRES**

Sans objet.



## ANNEXE IIIB

### NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

#### Dénomination du médicament

**CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

**Ciprofloxacin**

#### Encadré

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

- 1. Qu'est-ce que CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?
- 3. Comment prendre CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?
- 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
- 5. Comment conserver CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?
- 6. Contenu de l'emballage et autres informations.

#### 1. QU'EST-CE QUE CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolone - code ATC : J01MA02

CIFLOX contient une substance active, la ciprofloxacin.

La ciprofloxacin est un antibiotique appartenant à la famille des fluoroquinolones. Elle agit en tuant les bactéries responsables des infections. Elle est active uniquement sur certaines souches spécifiques de bactéries.

#### Chez l'adulte

CIFLOX 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 de l'appareil génital chez l'homme et chez la femme
- infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales
- infections de la peau et des tissus mous
- infections des os et des articulations
- prévention des infections dues à la bactérie *Neisseria meningitidis*
- exposition à la maladie du charbon

CIFLOX peut être utilisé dans le traitement de patients présentant un faible taux de globules blancs (neutropénie), et ayant de la fièvre, dont on suppose qu'une bactérie en est la cause.

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 CIFLOX.

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

CIFLOX 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.

CIFLOX 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 A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

**Ne prenez jamais CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable :**

- si vous êtes allergique à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament ([mentionné en rubrique 6](#));
- si vous prenez de la tizanidine ([voir rubrique 2: Autres médicaments et CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable](#)).

### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin avant de prendre CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

- si vous avez déjà présenté des problèmes rénaux car il pourra être nécessaire d'adapter votre traitement ;
- si vous souffrez d'épilepsie ou d'une autre affection neurologique ;
- si vous avez déjà eu des problèmes aux tendons avec des antibiotiques de la même famille que CIFLOX ;
- si vous êtes diabétique car vous pourriez risquer de présenter une hypoglycémie avec la ciprofloxacine ;
- si vous souffrez de myasthénie (maladie rare qui entraîne une faiblesse musculaire) car les symptômes peuvent être exacerbés ;
- si vous avez des problèmes cardiaques. La ciprofloxacine doit être utilisée avec précaution si vous êtes né(e) avec, ou si vous avez des antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT (observé sur un tracé ECG, enregistrement du tracé électrique du cœur), si vous avez un déséquilibre électrolytique dans le sang (notamment un taux faible de potassium ou de magnésium dans le sang), si vous avez un rythme cardiaque très lent (appelé « bradycardie »), si vous avez un cœur affaibli (insuffisance cardiaque), si vous avez déjà eu une crise cardiaque (infarctus du myocarde), si vous êtes une femme ou une personne âgée ou si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent entraîner certaines anomalies de l'ECG (voir rubrique Autres médicaments et CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable) ;
- si vous ou un membre de votre famille êtes atteint(e) d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), car vous pourriez alors risquer de présenter une anémie avec la ciprofloxacine.

Pour le traitement de certaines infections de l'appareil génital, votre médecin peut vous prescrire un autre antibiotique en association à CIFLOX. Si aucune amélioration des symptômes n'est observée après 3 jours de traitement, veuillez consulter votre médecin.

**Pendant la prise de CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

Prévenez immédiatement votre médecin si l'un des troubles suivants se produit **pendant le traitement par CIFLOX**. Votre médecin déterminera si le traitement par CIFLOX doit être arrêté.

- **Réaction allergique sévère et soudaine** (réaction/choc anaphylactique, œdème de Quincke). Dès la première dose, il existe un risque faible de survenue d'une réaction allergique sévère, se manifestant par les symptômes suivants : oppression dans la poitrine, sensations vertigineuses, sensation de malaise ou de faiblesse, ou sensations vertigineuses lors du passage en position debout. **Si ces symptômes surviennent, arrêtez de prendre CIFLOX et contactez immédiatement votre médecin.**
- **Des douleurs et gonflements des articulations ainsi que des tendinites** peuvent survenir occasionnellement, en particulier si vous êtes âgé(e) et si vous êtes également traité(e) par des corticoïdes. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir dès les premières

48 heures de traitement et jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par CIFLOX. Au moindre signe de douleur ou d'inflammation des articulations ou des tendons, arrêtez de prendre CIFLOX, contactez votre médecin et mettez la zone douloureuse au repos. Évitez tout effort inutile car cela pourrait augmenter le risque de rupture des tendons.

- Si vous souffrez d'**épilepsie** ou d'une autre **maladie neurologique** telle qu'une ischémie cérébrale ou un accident vasculaire cérébral, des effets indésirables neurologiques (crises convulsives) pourraient se produire. Si des crises convulsives surviennent, arrêtez CIFLOX et contactez immédiatement votre médecin.
- Vous pourriez présenter des symptômes évocateurs d'une **neuropathie**, tels que des douleurs, des brûlures, des picotements, un engourdissement et/ou une faiblesse musculaire. Si de tels symptômes surviennent, arrêtez CIFLOX et contactez immédiatement votre médecin.
- Des **réactions psychiatriques** peuvent survenir dès la première prise de CIFLOX. Si vous souffrez de **dépression** ou de **psychose**, vos symptômes pourraient s'aggraver lors du traitement par CIFLOX. Dans de rares cas, une dépression ou une psychose peut évoluer vers des pensées suicidaires, des tentatives de suicide ou un suicide. Si de telles réactions surviennent, contactez immédiatement votre médecin.
- Des cas d'**hypoglycémie** ont été rapportés le plus souvent chez des patients diabétiques, principalement dans la population âgée. Si cet effet indésirable survient, contactez immédiatement votre médecin.
- Une **diarrhée** peut se produire pendant la prise d'antibiotiques, y compris avec CIFLOX, et 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 CIFLOX et contactez immédiatement votre médecin, car votre vie pourrait être mise en danger. Ne prenez pas de médicaments destinés à bloquer ou ralentir le transit intestinal.
- Si votre **vue se dégrade** ou si vous ressentez un quelconque effet au niveau des yeux, consultez immédiatement un ophtalmologiste.
- Votre peau devient plus **sensible au soleil et aux rayons ultraviolets (UV)** lorsque vous prenez CIFLOX. Évitez toute exposition prolongée au soleil ou aux rayons UV artificiels comme ceux des cabines de bronzage.
- Prévenez le médecin ou le personnel du laboratoire d'analyses que vous prenez CIFLOX si vous devez subir un **prélèvement de sang ou d'urine**.
- Si vous avez des **problèmes rénaux**, prévenez votre médecin car la dose de CIFLOX doit éventuellement être adaptée.
- CIFLOX peut provoquer des **troubles hépatiques**. Si vous remarquez le moindre symptôme tel qu'une perte d'appétit, un ictère (jaunissement de la peau), des urines foncées, des démangeaisons ou une sensibilité de l'estomac à la palpation, contactez immédiatement votre médecin.
- CIFLOX peut entraîner une diminution du taux de globules blancs dans votre sang et **réduire votre résistance aux infections**. Si vous présentez une infection accompagnée de symptômes tels qu'une fièvre et une altération 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.

#### **Autres médicaments et CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

**Ne prenez pas de CIFLOX 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 CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable).

Les médicaments suivants sont connus pour interagir avec CIFLOX. Prendre CIFLOX 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:**

- antivitamine K (par exemple : la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone ou le fluidione) 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)
- olanzapine (un antipsychotique)
- clozapine (utilisée dans certaines maladies psychiatriques)
- ropinirole (utilisé dans la maladie de Parkinson)
- phénytoïne (utilisée dans l'épilepsie)
- métoclopramide (utilisé dans les nausées et les vomissements)
- ciclosporine (utilisée dans les maladies de peau, la polyarthrite rhumatoïde, et les transplantations d'organe)
- autres médicaments pouvant modifier votre rythme cardiaque : les médicaments appartenant au groupe des antiarythmiques (par exemple, la quinidine, l'hydroquinidine, le disopyramide, l'amiodarone, le sotalol, le dofétilide, l'ibutilide), les antidépresseurs tricycliques, certains antibiotiques (qui appartiennent à la famille des macrolides), certains antipsychotiques
- zolpidem (utilisé dans les troubles du sommeil).

CIFLOX peut **augmenter** la concentration des médicaments suivants dans votre sang :

- pentoxifylline (utilisée dans des troubles de la circulation)
- caféine
- duloxétine (utilisée dans la dépression, les atteintes nerveuses liées au diabète ou dans l'incontinence urinaire)
- lidocaïne (utilisée dans les maladies cardiaques ou à usage anesthésique)
- sildénafil (par exemple, dans les troubles de l'érection)
- agomélatine (utilisée dans la dépression).

Certains médicaments **atténuent** les effets de CIFLOX. Prévenez votre médecin si vous prenez ou envisagez de prendre :

- des anti-acides
- l'oméprazole
- des compléments minéraux
- du sucralfate
- un chélateur polymérique du phosphate (par ex. le sévélamer ou le carbonate de lanthane)
- 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 CIFLOX au moins deux heures avant ou quatre heures après ces médicaments.

**CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable avec des aliments et boissons**

Si vous prenez CIFLOX 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**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Il est préférable d'éviter d'utiliser CIFLOX pendant la grossesse.

Ne prenez pas de CIFLOX pendant l'allaitement car la ciprofloxacine passe dans le lait maternel et pourrait nuire à la santé de votre enfant.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

### **Sportifs**

Sans objet.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

CIFLOX peut abaisser votre niveau de vigilance. Des effets indésirables neurologiques peuvent se produire. Par conséquent, assurez-vous de savoir comment vous réagissez à CIFLOX avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En cas de doute, parlez-en avec votre médecin.

## **3. COMMENT PRENDRE CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous expliquera précisément quelle quantité de CIFLOX 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 CIFLOX 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 CIFLOX 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 ce médicament.

### **Si vous avez pris plus de CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable 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 CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable :**

- 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 CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable :**

- 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 INDESIRABLES EVENTUELS ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves que vous pouvez reconnaître vous-même sont listés dans la section ci-dessous.

**Arrêtez de prendre CIFLOX et contactez immédiatement votre médecin** afin d'envisager un autre traitement antibiotique, si vous remarquez l'un des effets indésirables graves listés ci-dessous :

**Effets indésirables rares** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- crises convulsives (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)

**Effets indésirables très rares** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réaction allergique sévère et soudaine se manifestant par des symptômes tels qu'une oppression dans la poitrine, des sensations vertigineuses, une sensation de malaise ou de faiblesse, ou la survenue de sensations vertigineuses lors du passage en position debout (réaction anaphylactique, choc anaphylactique) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- faiblesse musculaire, inflammation des tendons qui peut conduire à une rupture des tendons, en particulier du gros tendon situé à l'arrière de la cheville (tendon d'Achille) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- éruption cutanée sévère pouvant mettre votre vie en danger, apparaissant généralement sous forme de cloques ou d'ulcérations dans la bouche, la gorge, le nez, les yeux et les autres muqueuses comme les organes génitaux, et pouvant évoluer vers l'apparition de cloques ou d'un décollement de la peau sur tout le corps (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell)

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- sensations inhabituelles de douleurs, de brûlures, de picotements, d'engourdissement ou de faiblesse musculaire dans les extrémités (neuropathie) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- effet indésirable qui entraîne des éruptions cutanées, de la fièvre, une inflammation d'organes internes, des anomalies hématologiques et une maladie systémique (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques appelé syndrome DRESS [*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom*], PEAG : Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée)

D'autres effets indésirables qui ont été observés au cours d'un traitement par CIFLOX sont listés ci-dessous, selon leur fréquence de survenue :

**Effets indésirables fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- nausées, diarrhée
- douleurs dans les articulations et inflammation des articulations chez l'enfant.

**Effets indésirables peu fréquents** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- douleurs dans les articulations chez l'adulte
- surinfections fongiques (dues à des champignons)
- taux élevé d'un type de globules blancs (éosinophiles)
- diminution de l'appétit
- hyperactivité, agitation
- maux de tête, sensations vertigineuses, 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
- altération de la fonction rénale
- douleurs dans les muscles et les os, sensation de fatigue générale (asthénie), fièvre
- élévation du taux d'une substance présente dans le sang (phosphatases alcalines).

**Effets indésirables rares** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- douleurs musculaires, inflammation des articulations, augmentation du tonus musculaire et crampes
- inflammation des intestins (colite) liée à l'utilisation d'antibiotiques (pouvant être fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- modification du nombre de certains globules blancs ou des globules rouges (leucopénie, leucocytose, neutropénie, anémie), augmentation ou diminution de la quantité de facteurs présents 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) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- augmentation du taux de sucre dans le sang (hyperglycémie)
- diminution du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- confusion, désorientation, réactions d'anxiété, rêves étranges, dépression (pouvant conduire à des pensées suicidaires, à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions), hallucinations
- fourmillements, sensibilité inhabituelle aux stimuli sensoriels, diminution de la sensibilité de la peau, tremblements, vertiges
- troubles de la vision, incluant une vision double (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- 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 : Avertissements et précautions)
- insuffisance rénale, présence de sang ou de cristaux dans les urines, inflammation des voies urinaires
- rétention d'eau, transpiration excessive
- augmentation de la concentration dans le sang d'une enzyme issue du pancréas (amylase).

#### **Effets indésirables très rares** (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- type particulier de baisse du nombre de globules rouges dans le sang (anémie hémolytique), baisse très importante du nombre de certains globules blancs (agranulocytose) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions), baisse du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie) pouvant être fatale, appauvrissement de la moelle osseuse en cellules sanguines (aplasie médullaire) pouvant également être fatale
- réaction allergique appelée réaction de type maladie sérique (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- troubles psychiatriques (réactions psychotiques pouvant conduire à des pensées suicidaires, à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- migraine, troubles de la coordination, démarche instable (troubles de la marche), troubles de l'odorat (troubles olfactifs), pression exercée sur le cerveau (hypertension intracrânienne et pseudotumeur cérébrale)
- troubles de la vision des couleurs
- inflammation de la paroi des vaisseaux sanguins (vascularite)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- destruction des cellules du foie (nécrose hépatique) aboutissant très rarement à une insuffisance hépatique mettant votre vie en danger (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions)
- petits saignements sous forme de points rouges sous la peau (pétéchies), éruptions cutanées diverses
- aggravation des symptômes de la myasthénie (voir rubrique 2 : Avertissements et précautions).

#### **Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)

- sensation d'être très excité (manie) ou sensation de grand optimisme avec hyperactivité (hypomanie)
- rythme cardiaque anormalement rapide, rythme cardiaque irrégulier mettant votre vie en danger, rythme cardiaque modifié (appelé « allongement de l'intervalle QT », observé sur un ECG, enregistrement du tracé électrique du cœur)
- modification de la coagulation du sang (chez les patients traités par des antivitamines K).

#### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. COMMENT CONSERVER CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la plaquette et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ni avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

### Ce que contient CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable

- La substance active est: la ciprofloxacine.  
Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate)
- Les autres composants sont:  
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 4000, dioxyde de titane (E171)

### Qu'est-ce que CIFLOX 250 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés ronds, presque blancs à légèrement jaunâtres marqués de « CIP 250 » sur une face et de la croix BAYER sur l'autre face.

Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

Boîtes de 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 ou 500 comprimés pelliculés sécables.

*Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.*

### Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

**BAYER HEALTHCARE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

### Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

**BAYER HEALTHCARE**  
220, AVENUE DE LA RECHERCHE  
59120 LOOS

### Fabricant

**BAYER PHARMA AG**  
51368 LEVERKUSEN  
ALLEMAGNE

OU

**BAYER HEALTHCARE MANUFACTURING S.R.L.**  
VIA DELL GROANE, 126-20024 GARBAGNATE MILANESE  
ITALIE



## Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

### Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

**Conseil d'éducation sanitaire :**

#### **QUE SAVOIR SUR LES ANTIBIOTIQUES ?**

Les antibiotiques sont utilisés pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont 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 abusif ou inapproprié des antibiotiques.

Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou de rendre inactif ce médicament, 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 correcte et appropriée de ce médicament.**