

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MYLAN-CIPROFLOXACIN XL**

(comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine
et de ciprofloxacine)

Ciprofloxacine à 500 mg et 1000 mg

Antibactérien

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision :
Le 25 mai 2015

Numéro de contrôle de la présentation : 184540

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	21
SURDOSAGE	23
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
RANGEMENT ET STABILITÉ	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	36
MICROBIOLOGIE	43
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	50
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	 52

Pr MYLAN-CIPROFLOXACIN XL

(comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine
et de ciprofloxacine)

Ciprofloxacine à 500 mg et 1000 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 – Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 500 mg et 1000 mg	Cire de carnauba, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, phosphate bicalcique, stéarate de magnésium/ laurissulfate de sodium, hypromellose, macrogol, cellulose microcristalline, alcool de polyvinyle partiellement hydrolysé, povidone, amidon pré-gélifié, acide stéarique, acide succinique, talc, et dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL sont indiqués uniquement pour le traitement des infections des voies urinaires causées par les souches sensibles des microorganismes énumérés ci-dessous. Mylan-Ciprofloxacine XL ET Mylan-Ciprofloxacine (COMPRIMÉS DE CIPROFLOXACINE, PRÉPARATION À LIBÉRATION IMMÉDIATE) NE SONT PAS INTERCHANGEABLES (des recommandations précises sont données à la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Infections, non compliquées des voies urinaires (cystites aiguës) chez les femmes causées par :

Escherichia coli

Enterococcus faecalis

Proteus mirabilis

Staphylococcus saprophyticus

Infections compliquées des voies urinaires causées par :

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterococcus faecalis

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Pyélonéphrite aiguë non compliquée causée par :

Escherichia coli

L'INNOCUITÉ ET L'EFFICACITÉ DES COMPRIMÉS À LIBÉRATION PROLONGÉE DE CHLORHYDRATE DE CIPROFLOXACINE DANS LE TRAITEMENT D'INFECTIONS AUTRES QUE LES INFECTIONS DES VOIES URINAIRES N'ONT PAS ÉTÉ DÉMONTRÉES.

Des cultures et des antibiogrammes doivent être effectués avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Le traitement par Mylan-Ciprofloxacine XL peut être amorcé avant l'obtention des résultats, mais une fois les résultats obtenus, il faut s'assurer que le traitement convient.

Personnes âgées :

Chez les personnes âgées, la dose doit être déterminée selon la gravité de la maladie et la clairance de la créatinine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction hépatique** pour savoir comment modifier la dose en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine).

Enfants (<18ans)

L'innocuité et l'efficacité de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. MYLAN-CIPROFLOXACIN XL n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières – Enfants (< 18 ans)**).

CONTRE-INDICATIONS

- Mylan-Ciprofloxacine XL est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à tout antibactérien de la famille des quinolones ou à un des excipients. Une liste exhaustive figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable des concentrations sériques de tizanidine, laquelle peut être associée à des effets secondaires ayant des répercussions cliniques (hypotension, somnolence, endormissement) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- On a démontré que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine allongeaient l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**).
- Les fluoroquinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les patients de tout âge. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Les fluoroquinolones, y compris MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer MYLAN-CIPROFLOXACIN XL chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. MYLAN-CIPROFLOXACIN XL doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épiléptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux**).
- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas**).

Généralités

L'administration prolongée de ciprofloxacine peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles. Il faut donc surveiller étroitement le patient et, si une surinfection survient pendant le traitement, les mesures qui s'imposent doivent être prises.

Appareil cardiovasculaire

On a démontré que les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de

ciprofloxacine allongeaient l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'espace QT. Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments qui peuvent allonger l'espace QT (p. ex. antiarythmiques des classes IA ou III) ou à des patients chez qui il y a des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. allongement connu de l'espace QT, hypokaliémie non corrigée) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Système endocrinien et métabolisme

Modifications de la glycémie

Des cas de modification de la glycémie, y compris d'hyper- et d'hypoglycémie symptomatiques, ont été associés aux quinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibactériens, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocôlite mucomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien quelconque. La MACD a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'un antibactérien.

Le traitement par un antibactérien peut modifier la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité significatives et résister au traitement antimicrobien.

Si l'on soupçonne ou confirme la présence de la MACD, il faut prendre les mesures thérapeutiques voulues. Si la MACD est bénigne, elle répond en général à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien efficace contre *C. difficile*. Comme les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder l'élimination de *C. difficile* et de ses toxines, ils ne doivent pas être utilisés pour traiter la MACD. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut être nécessaire (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Foie/voies biliaires/pancréas

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. En cas de signes et symptômes de maladie hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), il faut mettre un terme au traitement (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il peut y avoir une hausse des transaminases et de la phosphatase alcaline ou un ictère

cholostatique pendant le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, surtout en cas d'atteinte hépatique antérieure (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Ces réactions peuvent survenir après la première prise du médicament. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardio-vasculaire, d'une hypotension/d'un choc, de crises d'épilepsie, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), d'une obstruction des voies aériennes (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), d'une dyspnée, d'urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves.

L'administration de Mylan-Ciprofloxacine XL doit être interrompue dès la première manifestation d'un rash ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline ou de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines pressives, et assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques.

Des effets graves et parfois mortels ont été associés à la prise de tous les antibiotiques; certains étaient attribuables à une hypersensibilité et d'autres étaient de cause incertaine. Ces effets peuvent être graves et surviennent en général après des prises de dose multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, rash ou réactions dermatologiques graves (p. ex. syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie par hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, nécrose hépatique mortelle, anémie, dont anémie hémolytique et anémie aplasique, thrombocytopenie, dont purpura thrombocytopenique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves effets indésirables, dont le décès et la nécessité d'une ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer Mylan-Ciprofloxacine XL chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Tendinite

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris les

comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut cesser le traitement par Mylan-Ciprofloxacine XL si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement, et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par Mylan-Ciprofloxacine XL si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des quinolones.

Mylan-Ciprofloxacine XL ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

Système nerveux

Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. Des cas d'état de mal épileptique ont aussi été signalés. Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine peuvent aussi provoquer des troubles du système nerveux central (SNC), dont étourdissements, tremblements, agitation, sensations ébrieuses, confusion, hallucinations, dépression, nervosité, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent évoluer vers des idées suicidaires et des comportements d'automutilation, tels que tentative de suicide ou suicide. Ces réactions peuvent survenir même après la première dose de ciprofloxacine. Si une de ces réactions survient, il faut cesser d'administrer Mylan-Ciprofloxacine XL et prendre les mesures qui s'imposent. Mylan-Ciprofloxacine XL doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui pourraient prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains médicaments et dysfonctionnement rénal) (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et/ou faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une quinolone, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il faut mettre un terme au traitement par la ciprofloxacine pour prévenir l'installation d'une

maladie irréversible si le patient présente des symptômes de neuropathie, dont douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse, ou en cas d'altération de la perception d'un toucher léger, de la douleur, de la température, du sens de position et des vibrations et/ou de diminution de la force motrice (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Appareil rénal

Une cristallurie liée à la ciprofloxacine a été observée chez l'humain que dans de rares cas, puisque l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, généralement dans l'urine alcaline. Il importe de bien hydrater les patients traités par la ciprofloxacine et d'éviter que l'urine soit alcaline. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, la demi-vie de la ciprofloxacine est légèrement plus longue. Comme l'exposition totale au médicament produite par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ne dépasse pas celle produite par les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg, soit la dose quotidienne totale approuvée en présence d'une altération de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la dose des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg chez les patients qui souffrent d'une néphropathie (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt réduire la dose de Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Peau

Phototoxicité

On a montré que la ciprofloxacine produisait des réactions de photosensibilité. Des réactions phototoxiques modérées ou graves ont été observées chez les patients exposés au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant le traitement par des médicaments de cette famille. Éviter l'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. Abandonner le traitement en cas de phototoxicité (p. ex. réactions cutanées semblables à un coup de soleil).

Troubles de la vue

Si des troubles de la vue se manifestent en association avec l'utilisation de chlorhydrate de ciprofloxacine, consulter immédiatement un spécialiste de la vue.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'innocuité de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL pendant la grossesse n'a pas encore été établie. MYLAN-CIPROFLOXACIN XL ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

L'innocuité de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL pendant l'allaitement n'a pas encore été établie. La ciprofloxacine passe dans le lait humain. Comme la ciprofloxacine pourrait avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons, il faut décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par la ciprofloxacine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces. Au cours d'expériences sur les animaux, des lésions aux articulations portantes et une impotence fonctionnelle ont été observées chez les jeunes rats et les chiots, mais non chez les porcelets sevrés (voir **TOXICOLOGIE**). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage. MYLAN-CIPROFLOXACIN XL n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale. La prise de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg ne devrait pas causer d'accumulation significative de ciprofloxacine chez les personnes âgées présentant une altération de la fonction rénale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réduire la dose chez elles.

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé MYLAN-CIPROFLOXACIN XL à 1000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt MYLAN-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine peut entraver la culture des espèces du genre *Mycobacterium* en inhibant la croissance des mycobactéries, ce qui cause des résultats faussement négatifs, dans les échantillons provenant de patients prenant de la ciprofloxacine.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables au médicament

Les renseignements ci-dessous sont un résumé des données sur l'innocuité recueillies au cours des essais cliniques sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et depuis la commercialisation de ce médicament.

Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des réactions indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des réactions indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg

Au cours d'un essai clinique de phase III mené auprès de 444 patients, l'incidence des réactions indésirables au médicament chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg a été de 10 %. La plupart des effets indésirables signalés au cours de cet essai ont été légers ou modérés et n'ont exigé aucun traitement. Le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg a été interrompu en raison de réactions indésirables qu'on croyait liées au médicament chez 0,2 % des patients.

Les réactions indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liées au médicament et qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ont été les nausées (3 %) et les maux de tête (2 %).

Les réactions indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liées au médicament et qui sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ont été les suivantes :

Organisme entier : douleurs abdominales, réaction de photosensibilité

Appareil cardiovasculaire : migraine

Appareil digestif : constipation, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, diarrhée, dyspepsie, flatulence, soif, vomissements

Métabolisme : hyperglycémie, hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme**)

Peau et annexes : rash maculopapuleux, prurit, rash, troubles cutanés, rash vésiculobulleux

Sens classiques : dysgueusie

Appareil génito-urinaire : dysménorrhée, candidose vaginale, vaginite

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg

Au cours d'un essai clinique de phase III mené auprès de 517 patients, l'incidence des réactions indésirables au médicament chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg a été de 13,2 %. La plupart des effets indésirables signalés au cours de cet essai ont été légers ou modérés et n'ont exigé aucun

traitement. Le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg a été interrompu en raison de réactions indésirables qu'on croyait liées au médicament chez 3,1 % des patients.

Les réactions indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liées au médicament et qui sont survenues chez au moins 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg ont été les nausées (3 %), la diarrhée (2 %), les maux de tête (1 %), les étourdissements (1 %), la dyspepsie (1 %) et la candidose vaginale (1 %).

Les réactions indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liées au médicament et qui sont survenues chez moins de 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg ont été les suivantes :

Organisme entier : douleurs abdominales, asthénie, malaise, candidose, réaction de photosensibilité

Appareil cardiovasculaire : bradycardie, migraine, syncope

Appareil digestif : constipation, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, flatulence, anomalie des épreuves fonctionnelles hépatiques, soif, vomissements

Sang et système lymphatique : baisse des taux de prothrombine/du rapport normalisé international (RNI)

Système nerveux : rêves anormaux, dépersonnalisation, dépression, hypertonie, incoordination, insomnie, somnolence, tremblements, vertiges

Métabolisme : hyperglycémie, hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme**)

Peau et annexes : peau sèche, rash maculopapuleux, prurit, rash, troubles cutanés, urticaire, rash vésiculobulleux

Sens classiques : diplopie, dysgueusie

Appareil génito-urinaire : dysménorrhée, hématurie, anomalie de la fonction rénale, vaginite

Ciprofloxacine – autres préparations

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées avec d'autres préparations de ciprofloxacine au cours des essais cliniques et des études de pharmacovigilance subséquentes.

Chez les patients ayant reçu CIPRO par voie orale (comprimés et suspension), les réactions les plus souvent signalées et ayant un lien possible ou probable avec le médicament ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %). Par comparaison, chez les patients ayant reçu la ciprofloxacine par voie intraveineuse, les réactions les plus souvent signalées et ayant un lien possible ou probable avec le médicament ont été le rash (1,8 %), la diarrhée (1,0 %) et la douleur au point d'injection (1,0 %).

Les réactions dont le lien avec le médicament a été possible ou probable et dont la fréquence a été inférieure à 1 % chez des sujets ayant reçu les comprimés CIPRO (comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate) par voie orale ou CIPRO I.V. au cours des essais cliniques et des études de pharmacovigilance subséquentes ont été les suivantes :

Organisme entier : mal de dos, douleurs thoraciques, douleurs, douleurs aux membres, candidose.

Appareil cardiovasculaire : palpitations, phlébite, tachycardie, thrombophlébite. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas (< 0,01 %) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies électrocardiographiques, bouffées de chaleur, hypertension, hypotension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur rétrosternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

Appareil digestif : douleurs abdominales, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas (> 0,01 % à < 0,1 %) : candidose buccale, ictère cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, entérocolite mucomembraneuse menaçant le pronostic vital, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, dyschromie dentaire, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

Sang et système lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie (granulocytopénie), leucocytopénie, leucocytose, pancytopenie. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : taux de prothrombine/RNI anormal, thrombocytopenie, thrombocytémie (thrombocytose). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

Hypersensibilité : rash. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes du visage, vasculaire et laryngé, fièvre d'origine thérapeutique, vasculite (pétéchies, bulles hémorragiques, papules, formation de croûtes), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction évoquant une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), rash prurigineux, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

Point d'injection : thrombophlébite, réactions au point d'injection. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : sensation de brûlure, érythème, douleurs, paresthésie et gonflement.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse de la créatinine et, dans de rares cas, œdème du visage, hyperglycémie, hypoglycémie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système endocrinien et métabolisme**).

Appareil locomoteur : Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas chez des patients de tout âge : vague endolorissement, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (tendon de l'épaule, de la main ou d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). La réaction suivante a été signalée dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgie périphérique), rêves anormaux (cauchemars), anxiété, crises d'épilepsie (dont état de mal épileptique), dépression (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux**).

Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) et hypertension intracrânienne (dont syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première administration de ciprofloxacine. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration de la ciprofloxacine et avertir le médecin sur-le-champ.

Autres : Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : asthénie (sensation générale de faiblesse, fatigue) et décès.

Appareil respiratoire : dyspnée. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : hoquet, hyperventilation, intensification de la toux, œdème laryngé, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, modification de la voix.

Peau et annexes : prurit, urticaire, rash, rash maculopapuleux. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction de photosensibilité, vésication. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, eczéma photosensible, pétéchies.

Sens classiques : anomalies de la vue (troubles visuels), dysgueusie, acouphène. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : surdité passagère (touchant surtout les hautes fréquences) et perte de la sensibilité gustative (altérations du goût). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : chromatopsie, achromatopsie, conjonctivite, taie de la cornée, diplopie, otalgie, douleur oculaire, parosmie (altération de l'odorat), anosmie (en général réversible à l'arrêt du traitement).

Appareil génito-urinaire : albuminurie, hématurie. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

Anomalies des épreuves sanguines et biologiques

Paramètres de laboratoire : albuminurie, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de l'ALT, hausse de l'AST, bilirubinémie, hausse de l'azote uréique du sang, hausse des paramètres cholestatiques, baisse de la clairance de la créatinine, hausse de la gamma GT,

hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, hausse de la lactico-déshydrogénase, hausse de l'azote non protéique, hausse des transaminases. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : acidose, hausse de l'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, hausse de la lipase.

Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), épistaxis, dermatite exfoliatrice, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation ébrieuse, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

La réaction suivante a été signalée, mais on ignore à quelle fréquence : augmentation du rapport normalisé international (RNI) (chez les patients traités par un antagoniste de la vitamine K).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des effets indésirables semblables ont été observés avec la théophylline administrée seule, mais on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine puisse aggraver ces réactions. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et faire les modifications nécessaires de la posologie.

Cytochrome P₄₅₀

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des enzymes 1A2 du CYP450. Il faut faire preuve de prudence quand on administre la ciprofloxacine à des patients qui prennent d'autres médicaments inhibés par la même voie enzymatique (p. ex. théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine et clozapine). En raison de l'inhibition de la clairance métabolique de ces médicaments par la ciprofloxacine, il peut y avoir une augmentation des concentrations

plasmatiques de ces médicaments pouvant causer des effets secondaires spécifiques.

Interactions médicament-médicament

On a dressé la liste ci-dessous à partir des interactions médicamenteuses signalées, des études sur les interactions médicamenteuses ou des interactions possibles compte tenu de l'importance et de la gravité prévues des interactions (soit celles qui constituent des contre-indications).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Antidiabétiques	É	Des altérations de la glycémie, dont hyperglycémie et hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux quinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonylurées, tels le glibenclamide et le glimépiride) ou par l'insuline.	Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant de la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
Caféine et autres dérivés des xanthines	EC	On a démontré que la ciprofloxacine perturbe le métabolisme de la caféine, ce qui peut entraîner une réduction de la clairance et une prolongation de la demi-vie sérique de la caféine. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant par la ciprofloxacine et des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).
Antiarythmiques de la classe IA ou III	É	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire).	Comme avec d'autres fluoroquinolones, des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA (p. ex. la quinidine ou le procainamide) ou III (p. ex. l'amiodarone ou le sotalol).
Clozapine	É	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.

Ciclosporine	EC	Certaines quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à des élévations transitoires des concentrations sériques de créatinine chez les patients qui reçoivent de la ciclosporine de façon concomitante.	Chez ces patients, il faut contrôler les concentrations sériques de créatinine (deux fois par semaine).
Duloxétine	É	Au cours d'études cliniques, on a démontré que l'administration concomitante de duloxétine et de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, tels que la fluvoxamine, pouvait entraîner une augmentation de l'ASC et de la C _{max} de la duloxétine. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques sur une interaction possible avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante produise des effets semblables.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Sulfate ferreux	EC	L'administration orale de doses thérapeutiques de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après le sulfate ferreux.
Produits enrichis de calcium (dont aliments et produits laitiers)	EC	MYLAN-CIPROFLOXACIN XL peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois il faut éviter de le prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible.	On recommande d'administrer MYLAN-CIPROFLOXACIN XL au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Lidocaïne	EC	Chez des sujets en bonne santé, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Méthotrexate	É	Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine. Il pourrait s'ensuivre une élévation des concentrations plasmatiques de méthotrexate, ce qui est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate.	Les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.

Métoclopramide	EC	Le métopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui écourt le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Cations polyvalents	EC	<p>L'administration concomitante d'une quinolone, y compris la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique, tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et VIDEX® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la quinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures à celles recherchées. L'administration de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à raison d'une seule dose de 1000 mg deux heures avant ou quatre heures après l'administration d'un antiacide contenant du magnésium/de l'aluminium (dose unique de 900 mg d'hydroxyde d'aluminium et de 600 mg d'hydroxyde de magnésium par voie orale) à 18 volontaires sains a réduit de 4 % et 19 %, respectivement, la C_{max} moyenne de la ciprofloxacine. La réduction de l'ASC moyenne a été de 24 % et 26 %, respectivement.</p> <p>L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents.</p> <p>Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine peuvent être pris au moment d'un repas contenant du lait, toutefois l'ingestion concomitante de produits laitiers ou de jus enrichis de calcium doit être évitée, car une réduction de l'absorption est possible (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Produits enrichis de calcium [dont aliments et produits laitiers]).</p>	MYLAN-CIPROFLOXACIN XL doit être administré au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, de sucralfate, de VIDEX® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, de cations métalliques tels que le fer ou d'une préparation de multivitamines contenant du zinc (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Oméprazole	EC	<p>L'administration concomitante d'oméprazole a légèrement réduit (20 %) l'absorption des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine.</p> <p>L'administration de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à raison d'une seule dose de 1000 mg avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour pendant trois jours) à 18 volontaires sains a réduit l'ASC et la C_{max} moyennes de la ciprofloxacine de 20 % et 23 %, respectivement. Ces différences ne sont pas considérées cliniquement significatives.</p>	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Anticoagulants oraux	EC	<p>L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les quinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation du rapport normalisé international (RNI).</p>	Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).
Phénytoïne	EC	<p>Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément de la ciprofloxacine et de la phénytoïne.</p>	On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associée à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les effets indésirables liés à une dose excessive de phénytoïne.
Probenécide	EC	<p>Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine.</p>	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Ropinirole	EC	Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, augmentait la C_{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	On recommande de surveiller les effets indésirables liés au ropinirole et de modifier au besoin la dose pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Sildénafil	EC	La C_{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine.	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit de la ciprofloxacine et du sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.
Théophylline	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de théophylline et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés à la théophylline. Des études antérieures sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, ce qui produit une élévation des concentrations sériques de théophylline et une hausse du risque d'effets indésirables, entre autres sur le SNC.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.
Tizanidine	EC	Au cours d'une étude clinique menée auprès de sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C_{max} multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C_{max}]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine. L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif.	La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir CONTRE-INDICATIONS).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique

Liaison aux protéines sériques

Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques est de 20 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement (apport en calcium > 800 mg), avec des produits

enrichis de calcium ou avec des boissons enrichies de minéraux, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après ces préparations (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques**).

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas déterminé si la ciprofloxacine avait des interactions avec des herbes médicinales.

Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine peut entraver la culture des espèces du genre *Mycobacterium* en inhibant la croissance des mycobactéries, ce qui cause des résultats faussement négatifs, dans les échantillons provenant de patients prenant les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine.

Effets du médicament sur le mode de vie

Prise du volant et utilisation de machines

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, peuvent, en raison de leurs effets sur le SNC, altérer la capacité du patient de conduire ou d'actionner une machine, surtout s'il consomme aussi de l'alcool (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

MYLAN-CIPROFLOXACIN XL ET MYLAN-CIPROFLOXACIN (COMPRIMÉS DE CIPROFLOXACINE, PRÉPARATION À LIBÉRATION IMMÉDIATE) NE SONT PAS INTERCHANGEABLES. Mylan-Ciprofloxacine XL doit être pris une fois par jour, selon le tableau ci-dessous.

Tableau 3 – Posologie recommandée

Indication	Dose unitaire de Mylan-Ciprofloxacine XL	Fréquence	Durée recommandée
Infection non compliquée des voies urinaires (cystite aiguë) chez la femme	500 mg	Toutes les 24 heures	3 jours
Infection compliquée des voies urinaires	1000 mg ^a	Toutes les 24 heures	7 à 14 jours
Pyélonéphrite aiguë non compliquée	1000 mg ^a	Toutes les 24 heures	7 à 14 jours

^a Pour les patients présentant une grave altération de la fonction rénale, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**.

Mylan-Ciprofloxacine XL doit être administré au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'un antiacide et d'un supplément de minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, ainsi que de sucralfate, de VIDEX[®] (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, de cations métalliques tels que le fer ou d'une préparation de multivitamines contenant du zinc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Mylan-Ciprofloxacine XL peut être pris au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter

de le prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer Mylan-Ciprofloxacine XL au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg). Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL doivent être avalés entiers. On ne doit pas les diviser, les écraser ni les croquer (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer Mylan-Ciprofloxacine XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Cette recommandation est fondée sur une modélisation pharmacocinétique. Aucune étude clinique sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine n'a été effectuée auprès de patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, administrer Mylan-Ciprofloxacine XL une fois la dialyse terminée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain – Altération de la fonction rénale**).

Altération de la fonction hépatique

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Mylan-Ciprofloxacine XL chez les patients qui présentent une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique). La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec grave altération de la fonction hépatique) n'a toutefois pas été élucidée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain – Altération de la fonction hépatique**).

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale. La prise de Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg ne devrait pas causer d'accumulation significative de ciprofloxacine chez les personnes âgées présentant une altération de la fonction rénale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réduire la dose chez elles.

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt

Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

Par suite d'un surdosage aigu par voie orale, néphrotoxicité, arthralgie, myalgie et symptômes liés au SNC réversibles ont été signalés. Par conséquent, outre les mesures d'urgence habituelles, on recommande de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, lesquels réduisent l'absorption de la ciprofloxacine, et d'assurer une hydratation suffisante.

Les données obtenues auprès de sujets présentant une insuffisance rénale chronique montrent qu'une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale.

L'administration de charbon activé dès que possible après un surdosage par voie orale peut prévenir l'exposition générale excessive à la ciprofloxacine.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL à libération prolongée contiennent de la ciprofloxacine, antimicrobien synthétique à large spectre administré par voie orale. Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL sont enrobés et comportent deux couches : une couche à libération immédiate et une couche composée d'une matrice dont l'érosion assure une libération lente. Les comprimés contiennent une association de deux types de ciprofloxacine, soit le chlorhydrate de ciprofloxacine et la ciprofloxacine (base).

La ciprofloxacine, fluoroquinolone synthétique, est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes Gram négatif et Gram positif. Elle exerce son action bactéricide en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV (toutes deux des topoisomérases de type II), qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et la synthèse des protéines par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces observations donnent à penser que la ciprofloxacine pourrait posséder deux mécanismes d'action bactéricides : l'un résulterait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse des protéines.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par

conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistant aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens de ces autres classes (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, MICROBIOLOGIE**). Il n'y a pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

Pharmacocinétique

Des études sur la pharmacologie clinique ont été menées pour comparer la pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à celle des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate (comparaison entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 250 mg bid et entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et les comprimés de ciprofloxacine à 500 mg bid, respectivement), examiner les effets de divers repas sur la pharmacocinétique de les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et rechercher les interactions médicamenteuses possibles.

Comme la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne produite par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg (1,59 mg/L) ne dépasse pas celle produite par les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg (2,36 mg/L), les effets des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg dans des populations particulières (personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques) (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Populations particulières**) et les interactions médicamenteuses devraient être similaires à ceux des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg, qui ont fait l'objet de nombreuses études.

Comme la libération du médicament n'est que légèrement modifiée avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, les effets globaux des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg dans des populations particulières, les interactions médicamenteuses et les interactions entre le médicament et la maladie devraient être similaires à ceux de la ciprofloxacine, qui ont fait l'objet de nombreuses études.

Absorption

Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL libèrent le médicament plus lentement que les comprimés Mylan-Ciprofloxacine, qui sont des comprimés à libération immédiate. Environ 35 % de la dose de ciprofloxacine du comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL est renfermée dans une composante à libération immédiate et 65 % est contenue dans une matrice à libération lente.

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg

La C_{max} produite par un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg par jour est de 1,59 mg/L, concentration 40 % plus élevée que celle produite par un comprimé de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 250 mg (1,14

mg/L). À l'état d'équilibre, la prise des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg une fois par jour produit une aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) pendant 24 heures de 7,97 mg*h/L, ce qui est équivalent à l'ASC produite par la prise biquotidienne des comprimés de ciprofloxacine à 250 mg (8,25 mg*h/L). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 2,5 heures après la prise des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg (t_{max} médian = 1,5 heure).

Le tableau suivant (Tableau 4) compare les paramètres pharmacocinétiques obtenus à l'état d'équilibre avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et avec les comprimés de ciprofloxacine à 250 mg deux fois par jour.

Tableau 4 – Pharmacocinétique de la ciprofloxacine (moyenne ± É.T.) après l'administration de comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 250 mg deux fois par jour, et l'administration unquotidienne de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg

	C_{max} (mg/L)	ASC _{0-24 h} (mg*h/L)	$t_{1/2}$ (heures)	t_{max} (heures) ^a
Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg	1,59 ± 0,43	7,97 ± 1,87	6,6 ± 1,4	1,5 (1,0 à 2,5)
Comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate à 250 mg 2 fois par jour	1,14 ± 0,23	8,25 ± 2,15	4,8 ± 0,6	1,0 (0,5 à 2,5)

a Médiane (écart)

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg

La C_{max} produite par un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg par jour est de 3,11 mg/L, concentration 51 % plus élevée que celle produite par les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg (2,06 ± 0,41 mg/L). À l'état d'équilibre, la prise de des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg une fois par jour produit une aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) pendant 24 heures de 16,83 mg*h/L, ce qui est équivalent à l'ASC produite par la prise biquotidienne des comprimés de ciprofloxacine à 500 mg (17,04 mg*h/L). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre une et quatre heures après la prise (t_{max} médian = 2,0 heures).

Le tableau suivant (Tableau 5) compare les paramètres pharmacocinétiques obtenus à l'état d'équilibre avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et avec les comprimés de ciprofloxacine à 500 mg deux fois par jour.

Tableau 5 – Pharmacocinétique de la ciprofloxacine (moyenne ± É.T.) après l'administration biquotidienne de comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg et l'administration unquotidienne de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg

	C_{max} (mg/L)	ASC _{0-24h} (mg·h/L)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h) ^a
Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg	3,11 ± 1,08	16,83 ± 5,65	6,31 ± 0,72	2,0 (1 à 4)
Comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg deux fois par jour	2,06 ± 0,41	17,04 ± 4,79	5,66 ± 0,89	2,0 (0,5 à 3,5)

a Médiane (écart)

La biodisponibilité relative des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et des comprimés de ciprofloxacine à 500 mg (à prise biquotidienne) a été évaluée au cours d'une étude avec permutation menée auprès de 20 volontaires sains de sexe masculin à jeun. La Figure 1 présente les concentrations moyennes produites le 1^{er} jour.

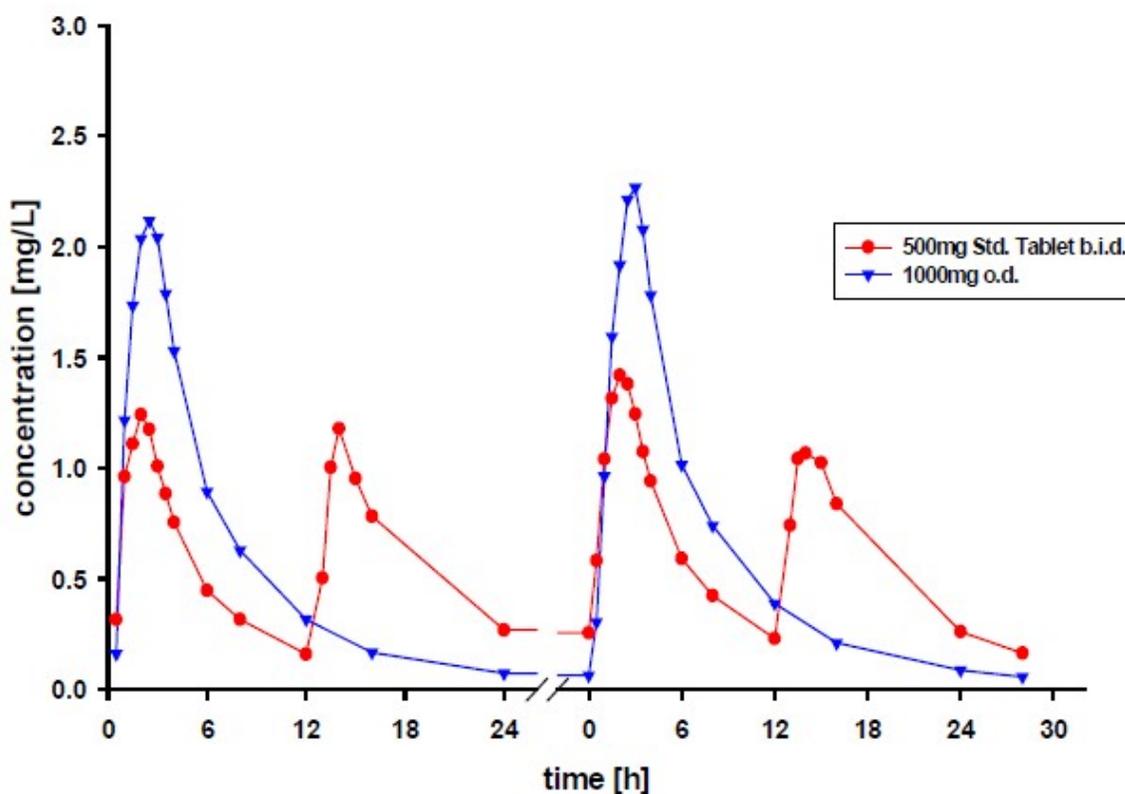


Figure 1 : Biodisponibilité relative des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate à 500 mg (prise biquotidienne)

La consommation de nourriture ne modifie pas la pharmacocinétique des comprimés à libération

prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. La prise des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine avec un repas riche en matières grasses, un repas pauvre en matières grasses et à jeun a produit des ASC comparables (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**) (voir **Tableau 6**).

Tableau 6 – Pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg après un repas et à jeun

Paramètre	Après un repas	À jeun	Rapport (après un repas/à jeun)	IC de 90 %
ASC (mg*h/L) ^a	7,12 (21 %)	7,05 (36 %)	1,01	0,89 à 1,15
C _{max} (mg/L) ^a	1,30 (26 %)	1,34 (42 %)	0,97	0,79 à 1,18
t _{max} (h) ^b	3,5 (1,5 à 4,0)	1,5 (0,5 à 3,5)	Non déterminé	

a Moyenne géométrique (CV [%])

b Médiane (écart)

Distribution

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent (V_d_{aire}) de la ciprofloxacine, évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration orale, était d'environ 3,5 L/kg. Les études sur les préparations de ciprofloxacine s'administrant par voie orale et intraveineuse ont démontré que la ciprofloxacine diffusait dans divers tissus. Une étude sur l'administration d'une seule dose de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg à des sujets sains a démontré que la ciprofloxacine diffusait dans le tissu prostatique. Une et trois heures après l'administration de la dose, les concentrations moyennes de ciprofloxacine étaient supérieures à 4 µg/g. Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques varie de 20 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments. Après l'administration d'un seul comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ou à 1000 mg, la concentration de ciprofloxacine dans des urines recueillies jusqu'à quatre heures après la prise était en moyenne de plus de 300 mg/L et de plus de 500 mg/L, respectivement; dans des urines recueillies entre 12 et 24 heures après la prise, la concentration de ciprofloxacine était en moyenne de 27 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et de 58 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

Métabolisme

Quatre métabolites de la ciprofloxacine ont été retrouvés dans l'urine humaine. Les principaux sont l'oxociprofloxacine (M3) et la sulfociprofloxacine (M2), chacun représentant environ 3 à 8 % de la dose totale. Les métabolites mineurs sont la déséthylènciprofloxacine (M1) et la formylciprofloxacine (M4). La proportion relative du médicament et de ses métabolites dans le sérum correspond à la composition observée dans l'urine. L'élimination de ces métabolites est quasi complète 24 heures après l'administration (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

Élimination

La cinétique d'élimination de la ciprofloxacine est semblable pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate). La demi-vie d'élimination sérique moyenne

($t_{1/2}$) est de 6,6 (\pm 1,4) heures et 6,3 (\pm 0,7) heures pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et à 1000 mg, respectivement (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**). Chez l'être humain, la ciprofloxacine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, la demi-vie de la ciprofloxacine est légèrement plus longue. Comme l'exposition totale au médicament produite par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ne dépasse pas celle produite par les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg, soit la dose quotidienne totale approuvée en présence d'une altération de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la dose de Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg chez les patients qui souffrent d'une néphropathie.

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer Mylan-Ciprofloxacine XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

Altération de la fonction hépatique

Au cours des études préliminaires menées auprès de patients présentant une cirrhose du foie chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec grave altération de la fonction hépatique) n'a toutefois pas été élucidée. Chez ces sujets, on a observé une hausse de l'incidence des nausées, des vomissements, des maux de tête et de la diarrhée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine, préparation I.V. d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. Les études sur la pharmacocinétique du comprimé de ciprofloxacine à libération immédiate (dose unique) et de la préparation de ciprofloxacine pour administration intraveineuse (dose unique et doses multiples) indiquent que les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont plus élevées chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les jeunes adultes. Chez elles, il y a une augmentation de 16 à 40 % de la C_{max} et d'environ 30 % de l'ASC moyenne, ce qui peut être au moins partiellement expliqué par la baisse de la clairance rénale chez les personnes âgées. La

demi-vie d'élimination n'est que légèrement prolongée (~ 20 %) chez les personnes âgées (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale. La prise de Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg ne devrait pas causer d'accumulation significative de ciprofloxacine chez les personnes âgées présentant une altération de la fonction rénale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réduire la dose chez elles.

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger entre 15 °C et 30 °C.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) à 500 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc en forme de capsule modifiée, biconvexe à rebords biseautés, portant l'inscription « M 1743 » sur une face et aucune inscription sur l'autre. Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc en forme de capsule, biconvexe à rebords biseautés, portant l'inscription « M 1745 » sur une face et aucune inscription sur l'autre. Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg et à 1000 mg est disponible en flacons de 100 comprimés.

Composition

Chaque comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) à 500 mg renferme 500 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine (287,5 mg de ciprofloxacine, calculés sur la matière sèche) et de ciprofloxacine (212,6 mg, calculés sur la matière sèche). Chaque comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à libération prolongée à 1000 mg renferme 1000 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine (669,6 mg de ciprofloxacine, calculés sur la matière sèche) et de ciprofloxacine (425,2 mg, calculés sur la matière sèche).

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, phosphate dicalcique, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium, hypromellose, macrogol, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, povidone, amidon pré-gélifié, acide stéarique, acide succinique, talc, et dioxyde de titane.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

1) Chlorhydrate de ciprofloxacine

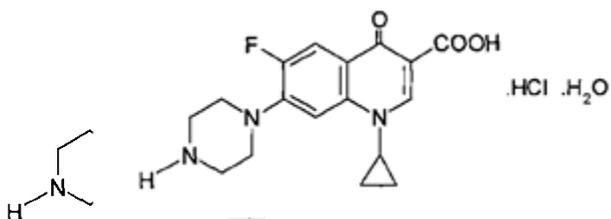
Dénomination commune

Chlorhydrate de ciprofloxacine (USP)

Nom chimique

Chlorhydrate monohydraté de l'acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (pipérazinyl-1)-7 quinoléine carboxylique-3

Formule développée :



Formule moléculaire

$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Poids moléculaire

385,82 g/mol

Description

Poudre cristalline ou granuleuse dont la couleur varie du blanc au jaune pâle. Modérément soluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acide acétique et dans le méthanol; très légèrement soluble in alcool déshydraté; pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'acétonitrile, dans l'acétate d'éthyle, dans l'hexane, and dans le chlorure de méthylène.

Autre:

Coefficient de partage : Log P = -1,7 (base libre)

Point de fusion : 318-320°C

Pouvoir rotatoire : La ciprofloxacine ne possède pas de centre chiral; le pouvoir rotatoire n'est donc pas applicable.

Maxima d'absorption dans l'UV : à environ 228 nm et 313 nm

2) Ciprofloxacine

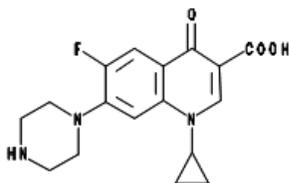
Dénomination commune

Ciprofloxacine (USP)

Nom chimique

Acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (pipérazinyl-1)-7 quinoléine carboxylique-3

Formule développée :



Formule moléculaire

$C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Poids moléculaire

331,34 g/mol

Description

Poudre cristalline dont la couleur varie du blanc au jaune pâle.

Modérément soluble dans l'eau; légèrement soluble dans l'acide acétique et dans le méthanol; très légèrement soluble dans l'alcool déshydraté; pratiquement insoluble dans l'acétone, dans l'acétonitrile, dans l'acétate d'éthyle, dans l'hexane et dans le chlorure de méthylène.

Valeurs pH et pKa :

pH – 7,6 à 0,1 g/L d'eau à 20°C

pKa – 6,43 ± 0,41

pKa – 8,68 ± 0,10

Autre :

Coefficient de partage : $\text{Log } P = -1,7$

Point de fusion : environ 255°C , avec décomposition

Pouvoir rotatoire : La ciprofloxacine ne possède pas de centre chiral; le pouvoir rotatoire n'est donc pas applicable.

Maxima d'absorption dans l'UV : à environ 207 nm et 276 nm

ESSAIS CLINIQUES

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude de bioéquivalence avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets ($n=41$) masculins adultes, en bonne santé et à jeun, pour comparer les comprimés à libération prolongée Mylan- Ciprofloxacine XL (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 1000 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés à libération prolongée Cipro[®] XLTM (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 1000 mg (Bayer Inc.).

Les résultats sont résumés dans le tableau qui suit.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Ciprofloxacine (1 × 1000 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence[#]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	20,38 21,39 (27,07%)	21,40 22,02 (24,46%)	95,23%	88,09% - 102,94%
ASC _I ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	21,12 22,15 (27,43%)	22,14 22,79 (24,60%)	95,37%	88,52% - 102,76%
C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	3,14 3,26 (25,62%)	2,94 3,03 (25,50%)	106,99%	99,64% - 114,89%
T _{max} [§] (h)	2,50 (1,00 – 3,00)	2,50 (1,00-5,00)	--	--
T _{1/2} ^ε (h)	6,43 (12,80%)	6,47 (12,90%)	--	--

* Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

[#] Cipro[®] XLTM (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Bayer Inc.) achetés au Canada.

[§] Valeurs exprimées uniquement en tant que médian (fourchette).

^ε Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Une étude de bioéquivalence avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de

sujets (n=17) masculins adultes, en bonne santé et non à jeun, pour comparer les comprimés à libération prolongée Mylan- Ciprofloxacine XL (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 1000 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés à libération prolongée Cipro[®] XL[™] (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 1000 mg (Bayer Inc.).

Les résultats sont résumés dans le tableau qui suit.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Ciprofloxacine (1 × 1000 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence#	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (µg•hr/mL)	15,77 16,08 (18,99%)	16,64 16,87 (16,89%)	94,74%	89,79% - 99,95%
ASC _I (µg•hr/mL)	16,34 16,65 (18,88%)	17,26 17,49 (16,63%)	94,63%	89,69% - 99,85%
C _{max} (µg/mL)	3,28 3,36 (19,89%)	2,97 3,04 (19,45%)	110,37%	99,78% - 122,08%
T _{max} [§] (h)	2,00 (1,50 – 2,50)	2,00 (1,00-3,50)	--	--
T _½ ^ε (h)	6,94 (15,07%)	6,55 (18,73%)	--	--

* Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

Cipro[®] XL[™] (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Bayer Inc.) achetés au Canada.

§ Valeurs exprimées uniquement en tant que médian (fourchette).

ε Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Une étude de bioéquivalence avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements et deux périodes, a été menée en insu auprès de sujets (n=41) masculins adultes, en bonne santé et à jeun, pour comparer les comprimés à libération prolongée Mylan- Ciprofloxacine XL (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 500 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) aux comprimés à libération prolongée Cipro[®] XL[™] (chlorhydrate de ciprofloxacine et ciprofloxacine) à 500 mg (Bayer Inc.).

Les résultats sont résumés dans le tableau qui suit.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Ciprofloxacine (1 × 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude*	Référence [#]	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (µg•hr/mL)	10,06 10,46 (26,40%)	10,19 10,43 (20,77%)	98,73%	91,58% - 106,43%
ASC _I (µg•hr/mL)	10,59 10,98 (25,54%)	10,72 10,96 (20,35%)	98,73%	91,85% - 106,13%
C _{max} (µg/mL)	1,71 1,78 (28,75%)	1,70 1,74 (21,57%)	100,46%	91,90% - 109,82%
T _{max} [§] (h)	2,00 (0,75 – 3,00)	2,00 (0,75-4,00)	--	--
T _{1/2} ^ε (h)	5,91 (16,30%)	6,12 (16,76%)	--	--

* Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

[#] Cipro[®] XL[™] (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) 1000 mg (Bayer Inc.) achetés au Canada.

[§] Valeurs exprimées uniquement en tant que médian (fourchette).

^ε Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Infections non compliquées des voies urinaires (cystites aiguës)

L'efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires (cystites aiguës) a été évaluée chez des femmes au cours d'une étude clinique multicentrique à double insu, prospective et avec répartition aléatoire. Au cours de l'étude, on a comparé les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (500 mg une fois par jour pendant trois jours) aux comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate (250 mg, deux fois par jour, pendant trois jours). Les 905 patientes inscrites ont été réparties au hasard pour recevoir des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (452 patientes) ou des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate (453 patientes). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'élimination des bactéries à la consultation de contrôle de la guérison (CCG; 4 à 11 jours après la fin du traitement).

Les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique ont été semblables chez les patientes qui avaient reçu des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et celles du groupe témoin. Le **Tableau 7** (ci-dessous) donne les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique, ainsi que les intervalles de confiance de 95 % correspondants pour la différence entre les taux (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine moins groupe témoin traité par comprimés de ciprofloxacine,

préparation à libération immédiate).

Tableau 7 – Réponses clinique et bactériologique à la consultation de contrôle de la guérison

	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine 500 mg une fois par jour pendant 3 jours	Ciprofloxacine 250 mg deux fois par jour pendant 3 jours
Patientes réparties au hasard entre les groupes	452	453
Population per protocolea	199	223
Succès clinique à la CCG (n/N)b	189/199 (95,0 %)	204/ 223 (91,5 %)
	IC [-1,6 %, 7,1 %]	
Élimination des bactéries à la CCG (n/N)b	188/199 (94,5 %)	209/223 (93,7 %)
	IC [-3,5 %, 5,1 %]	
Élimination des bactéries (par microorganisme) à la CCG (n/N)b		
<i>E. coli</i>	156/160 (97,5 %)	176/181 (97,2 %)
<i>E. faecalis</i>	10/11 (90,9 %)	17/21 (81,0 %)
<i>P. mirabilis</i>	11/12 (91,7 %)	7/7 (100 %)
<i>S. saprophyticus</i>	5/6 (83,3 %)	7/7 (100 %)
<i>K. pneumoniae</i>	7/9 (77,8 %)c	11/14 (78,6 %)c

a Pour que l'évaluation microbiologique soit possible, la concentration de l'agent pathogène devait être d'au moins $\geq 10^5$ UFC/mL.

b n/N = patientes chez qui l'agent pathogène avait été éliminé/nombre total de patientes

c Le taux d'élimination des bactéries au moment du suivi était de 50 % (3/6) pour des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et de 60 % (6/10) pour des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, ce qui est surtout attribuable à l'élimination puis à la récurrence de l'infection causée par ce microorganisme dans les deux groupes traités.

Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë non compliquée

Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg ont été évalués pour le traitement des infections compliquées des voies urinaires et de la pyélonéphrite aiguë non compliquée au cours d'une importante étude clinique à double insu, contrôlée et avec répartition aléatoire. Au cours de cette étude, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (1000 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours) ont été comparés à des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate (500 mg deux fois par jour pendant 7 à 14 jours). Les 1 042 patients inscrits ont été répartis au hasard pour recevoir des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (521 patients) ou des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate (521 patients). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'élimination des bactéries à la consultation de contrôle de la guérison (CCG; 5 à 11 jours après la fin du traitement).

Les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique ont été semblables chez les patients qui avaient reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et ceux du groupe témoin. Le **Tableau 8** (ci-dessous) donne les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique, ainsi que les intervalles de confiance de 95 % correspondants pour la différence entre les taux (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg moins groupe témoin traité par comprimés de

ciprofloxacine, préparation à libération immédiate).

Tableau 8 : Réponse clinique et bactériologique à la consultation de contrôle de guérison

	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine 1000 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	Ciprofloxacine 500 mg bid pendant 7 à 14 jours
Patients répartis au hasard entre les groupes	521	521
Population per protocole	206	229
Succès clinique à la CCG, cas d'IVU compliquée et de pyélonéphrite aiguë non compliquée réunis (n/N) ^b	198/206 (96,1 %)	211/229 (92,1 %)
	IC [-1,2 %, 6,9 %]	
Élimination des bactéries à la CCG, cas d'IVU compliquée et de pyélonéphrite aiguë non compliquée réunis (n/N) ^c	183/206 (88,8 %)	195/229 (85,2 %)
	IC [-2,4 %, 10,3 %]	
Infection compliquée des voies urinaires		
Succès clinique à la CCG, cas d'IVU compliquée (n/N) ^b	159/166 (95,8 %)	161/177 (91,0 %)
Élimination des bactéries responsables des IVU compliquées (par microorganisme) à la CCG (n/N) ^d		
<i>E. coli</i>	91/94 (96,8 %)	90/92 (97,8 %)
<i>K. pneumoniae</i>	20/21 (95,2 %)	19/23 (82,6 %)
<i>E. faecalis</i>	17/17 (100 %)	14/21 (66,7 %)
<i>P. mirabilis</i>	11/12 (91,6 %)	10/10 (100 %)
<i>P. aeruginosa</i>	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)
Élimination globale des bactéries à la CCG, cas d'IVU compliquée	148/166 (89,2 %)	144/177 (81,4 %)
Pyélonéphrite aiguë non compliquée		
Réponse clinique à la CCG, cas de pyélonéphrite aiguë non compliquée (n/N) ^b	39/40 (97,5 %)	50/52 (96,2 %)
Élimination de <i>E. coli</i> à la CCG, cas de pyélonéphrite aiguë non compliquée (n/N) ^d	35/36 (97,2 %)	41/41 (100 %)

a Les patients exclus de la population per protocole étaient surtout ceux chez qui il n'y avait pas de microorganisme(s) en cause au départ ou chez qui aucun microorganisme n'avait une concentration $\geq 10^5$ UFC/mL au départ, qui ne respectaient pas les critères d'inclusion, chez qui une culture urinaire valide n'avait pas été effectuée dans le délai prévu pour la CCG, qui étaient porteurs d'un microorganisme résistant au médicament à l'étude, qui avaient été retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, qui avaient été perdus de vue ou qui n'avaient pas respecté le schéma posologique (entre autres critères).

b n/N – cas de succès clinique ou d'élimination de l'agent pathogène/nombre total de patients

c n/N – patients chez qui l'agent pathogène avait été éliminé et qui ne présentaient pas de nouvelle infection/nombre total de patients

d n/N – patients chez qui un microorganisme donné présent au départ avait été éliminé/patients porteurs d'un microorganisme donné au départ

e n/N – patients chez qui un microorganisme donné présent au départ avait été éliminé et qui ne présentaient pas de nouvelles infections ou de surinfections/nombre total de patients

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (d'abord thiopental sodique à raison de 25 mg/kg par voie i.v., puis perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzépéridol [0,25 mg/kg/h]). La ciprofloxacine a entraîné des modifications circulatoires similaires à celles associées à la libération d'histamine. Une diminution de la tension artérielle, du débit cardiaque et du taux d'accroissement maximal de la pression dans le ventricule gauche (dp/dt max) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histamino-libérateurs ont été contrebalancés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilamine. Aucun signe de libération d'histamine chez les animaux éveillés n'a été observé.

Les expériences *in vitro* effectuées sur des mastocytes isolés de rats indiquent également que les concentrations de ciprofloxacine allant de 0,1 à 100 mg/L ont des propriétés histamino-libératrices.

Effets bronchodilatateurs

La ciprofloxacine a été éprouvée sur des trachées isolées de cobayes à des concentrations de 0,0001 à 10 mg/L. Elle a entraîné un relâchement léger mais significatif, proportionnel à la dose, des muscles lisses des voies respiratoires, mais pas d'effets sur le leucotriène D4 ni sur les contractions déclenchées par l'histamine.

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Des doses de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à quatre chats anesthésiés par le chloralose-uréthane. Aucun effet sur la transmission neuromusculaire, le réflexe des muscles fléchisseurs ni la tension artérielle n'a été constaté.

Effets gastro-intestinaux

La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre groupes de 20 souris à raison de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg, 40 minutes avant l'administration d'une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet sur le transit intestinal du charbon n'a été constaté. Aucune lésion gastrique n'a été observée chez les trois groupes de 20 rats sacrifiés cinq heures après avoir reçu des doses de 0, 30 ou 100 mg/kg.

Lorsque la ciprofloxacine a été administrée par voie intraduodénale à trois groupes de huit rats à raison de 0, 10 ou 100 mg/kg, aucune augmentation de l'acidité gastrique basale n'a été relevée par la perfusion de l'estomac.

Effet sur la glycémie et les triglycérides sériques

Quatre groupes de six rats à jeun ont reçu des injections intraveineuses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg. Comparativement aux témoins, une augmentation légère mais significative de la glycémie a été observée 60 et 240 minutes après l'administration chez les groupes qui avaient reçu 3 ou 10 mg/kg, mais non chez le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

Les concentrations de triglycérides sériques dans les trois groupes étaient légèrement mais significativement plus basses 60 minutes après l'administration. Cet effet n'était pas proportionnel à la dose. Cependant, après 120 minutes, les concentrations étaient légèrement élevées dans le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

Pharmacologie chez l'être humain

Pharmacocinétique

Absorption

Les comprimés Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) libèrent le médicament plus lentement que les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate. Environ 35 % de la dose de ciprofloxacine du comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL est dans une composante à libération immédiate et 65 % est dans une matrice à libération lente.

Il a déjà été question ci-dessus de la biodisponibilité relative de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL par rapport à MYLAN-CIPROFLOXACIN, ainsi que de l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Pharmacocinétique – Absorption**).

Distribution

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent ($V_{d\text{aire}}$) de la ciprofloxacine, évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration par voie orale, était d'environ 3,5 L/kg. Les études sur les préparations de ciprofloxacine s'administrant par voies orale et intraveineuse ont démontré que la ciprofloxacine diffusait dans divers tissus. Une étude sur l'administration d'une seule dose de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg à des sujets sains a démontré que la ciprofloxacine diffusait dans le tissu prostatique. Une et trois heures après l'administration de la dose, les concentrations prostatiques moyennes de ciprofloxacine étaient respectivement de $4,75 \pm 1,3 \mu\text{g/g}$ et $4,29 \pm 1,61 \mu\text{g/g}$. Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques varie de 20 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments. Après l'administration d'un seul comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (à 500 mg ou à 1000 mg), la concentration de ciprofloxacine dans des urines recueillies jusqu'à quatre heures après la prise était en moyenne de plus de 300 mg/L et de plus de 500 mg/L, respectivement; dans des urines recueillies entre 12 et 24 heures après la prise, la concentration de ciprofloxacine était en moyenne de 27 mg/L pour comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et de 58 mg/L pour comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg.

Le tableau suivant (**Tableau 9**) donne les concentrations urinaires moyennes à l'état d'équilibre, produites par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate (prise biquotidienne) à divers moments après la prise.

Tableau 9 – Concentrations urinaires de ciprofloxacine produites à l'état d'équilibre

Intervalle de collection	Concentration moyenne (écart) (mg/L)	
	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg	Ciprofloxacine à 250 mg 2 fois par jour
0 à 4 h	368 (73 à 968)	196 (49 à 371)
4 à 8 h	166 (30 à 298)	82 (19 à 231)
8 à 12 h	53 (15 à 143)	31 (6 à 77)
12 à 24 h	30 (8 à 71)	128 (43 à 231)
Intervalle de collection	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg	Ciprofloxacine à 500 mg 2 fois par jour
0 à 4 h	589 (108 à 3030)	272 (98 à 762)
4 à 8 h	359 (26 à 1991)	136 (34 à 288)
8 à 12 h	160 (36 à 843)	59 (20 à 151)
12 à 24 h	65 (5 à 204)	231 (80 à 864)

Métabolisme

Quatre métabolites de la ciprofloxacine ont été retrouvés dans l'urine humaine. Les principaux sont l'oxociprofloxacine (M3) et la sulfociprofloxacine (M2), chacun représentant environ 3 à 8 % de la dose totale. Les métabolites mineurs sont la déséthylènciprofloxacine (M1) et la formylciprofloxacine (M4). La proportion relative du médicament et de ses métabolites dans le sérum correspond à la composition observée dans l'urine. L'élimination de ces métabolites est quasi complète 24 heures après l'administration.

Après l'administration orale d'une seule dose de 259 mg de ciprofloxacine marquée au ¹⁴C à six volontaires sains de sexe masculin (âge : 25,0 ± 1,46 ans; poids : 70,0 ± 3,39 kg), environ 94 % de la dose a été récupérée dans l'urine et les fèces au cours des cinq jours suivants. La radioactivité a, en grande partie (55,4 %), été retrouvée dans l'urine. La ciprofloxacine sous forme inchangée représentait la principale fraction radioactive décelée et dans l'urine et dans les fèces, soit respectivement 45 et 25 % de la dose. L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les métabolites était de 18,8 %.

Élimination

La cinétique d'élimination de la ciprofloxacine est semblable pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés de ciprofloxacine, (préparation à libération immédiate). La demi-vie d'élimination sérique moyenne ($t_{1/2}$) est de 6,6 (± 1,4) heures et 6,3 (± 0,7) heures pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) à 500 mg et à 1000 mg, respectivement. Chez l'être humain, la ciprofloxacine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

Au cours des études ayant comparé le traitement par les comprimés à libération prolongée de

chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine au traitement par les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate deux fois par jour (comparaison entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 250 mg deux fois par jour et entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1000 mg et les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à 500 mg deux fois par jour), environ 35 % de la dose administrée par voie orale a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée, quel que soit le comprimé administré. L'élimination urinaire de la ciprofloxacine est pratiquement terminée 24 heures après l'administration. L'élimination rénale de la ciprofloxacine, qui est d'environ 300 mL/minute, dépasse le taux de filtration glomérulaire normal, qui est de 120 mL/minute. Par conséquent, la sécrétion tubulaire active semble jouer un rôle significatif dans l'élimination de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine à libération immédiate entraîne une diminution d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation de 50 % de sa concentration dans la circulation générale.

Bien que les concentrations de ciprofloxacine dans la bile soient plusieurs fois supérieures aux concentrations dans le sérum après la prise par voie orale du comprimé à libération immédiate, seule une petite quantité de la dose administrée est retrouvée dans la bile sous forme inchangée. Entre 1 et 2 % de la dose est retrouvée dans la bile sous forme de métabolites. Environ 20 à 35 % de la dose de ciprofloxacine à libération immédiate est retrouvée dans les fèces au cours des cinq jours suivant l'administration, ce qui peut s'expliquer soit par la clairance biliaire, soit par l'élimination intestinale.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est surtout éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale. Ces autres voies d'élimination semblent compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est réduite, la demi-vie de la ciprofloxacine est légèrement plus longue. Comme l'exposition totale au médicament produite par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ne dépasse pas celle produite par le comprimé de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg, soit la dose quotidienne totale approuvée en présence d'une altération de la fonction rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la dose des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg chez les patients qui souffrent d'une néphropathie.

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer Mylan-Ciprofloxacine XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

La ciprofloxacine étant principalement éliminée par les reins, il faut s'attendre à des modifications des paramètres pharmacocinétiques liées au degré d'atteinte de la fonction rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (5 hommes, 1 femme; âge : 51 ± 9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir **groupe I, Tableau 10**), à six sujets (3 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir **groupe II, Tableau 10**) et à cinq sujets (2 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir **groupe III, Tableau 10**). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC était significativement plus grande, la demi-vie d'élimination était plus longue (environ le double) et la clairance rénale était moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime des concentrations plasmatiques. D'après les concentrations observées dans le dialysat, pas plus de 2 % de la dose serait éliminée par la dialyse pendant quatre heures, ce qui est moins que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir **Tableau 10**).

Tableau 10 – Paramètres pharmacocinétiques moyens des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate après l'administration par voie orale unique d'une dose de 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Paramètre					
		C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	Demi-vie (h)	ACS totale (mg*h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	% de la dose dans l'urine 0 à 24 h
I	> 60	1,52 (± 0,21)	1,0 (± 0,0)	4,4 (±0,2)	6,94 (± 0,97)	232,9 (± 44,8)	37,0 (± 3,7)
II	< 20	1,70 (± 0,41)	1,7 (± 0,5)	8,7 (±0,9)	14,36 (± 3,5)	18,3 (± 3,5)	5,3 (± 1,7)
III	Insuffisance rénale terminale traitée par l'hémodialyse	2,07 (± 0,23)	1,6 (± 0,2)	5,8 (± 0,9)	15,87 (± 2,0)		

Altération de la fonction hépatique

Au cours des études préliminaires menées auprès de patients présentant une cirrhose du foie chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Mylan-Ciprofloxacine XL chez les patients qui présentent une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique). La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec grave altération de la fonction hépatique) n'a toutefois pas été élucidée.

Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate, à raison de 750 mg toutes les 12 heures, pendant neuf doses, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine, préparation I.V. d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. Les études sur la pharmacocinétique du comprimé de ciprofloxacine à libération immédiate

(dose unique) et de la préparation de ciprofloxacine pour administration intraveineuse (dose unique et doses multiples) indiquent que les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont plus élevées chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les jeunes adultes. Chez elles, il y a une augmentation de 16 à 40 % de la C_{max} et d'environ 30 % de l'ASC moyenne, ce qui peut être au moins partiellement expliqué par la baisse de la clairance rénale chez les personnes âgées. La demi-vie d'élimination n'est que légèrement prolongée (~ 20 %) chez les personnes âgées.

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale. La prise des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg ne devrait pas causer d'accumulation significative de ciprofloxacine chez les personnes âgées présentant une altération de la fonction rénale. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de réduire la dose chez elles.

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

Un seul comprimé de ciprofloxacine à 250 mg a été administré par voie orale à quatre femmes et à six hommes (âge : 67 ± 4 ans; poids : 65 ± 6 kg) dont la fonction rénale était normale pour leur âge. Les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les aires sous les courbes des concentrations sériques en fonction du temps ont été significativement plus grandes que celles observées chez dix volontaires jeunes de sexe masculin (âge : 24 ± 3 ans; poids : 72 ± 9 kg). Le délai d'obtention des concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination globale et la récupération de la ciprofloxacine dans l'urine ont été similaires dans les deux groupes (voir **Tableau 11**).

Tableau 11 – Comparaison des paramètres pharmacocinétiques du comprimé ciprofloxacine, préparation à libération immédiate à 250 mg chez des volontaires sains jeunes et âgés

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne ± É.T.)	Volontaires jeunes (moyenne ± É.T.)
C_{max} (mg/L)	$1,8 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,4$
t_{max} (h)	$1,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$
$t_{1/2}$ (h)	$3,7 \pm 0,9$	$3,3 \pm 0,6$
ASC totale (mg*h/L)	$7,25 \pm 2,45$	$5,29 \pm 1,21$
% de la dose retrouvée dans l'urine après 24 heures	43	43

Liaison aux protéines sériques

Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques est de 20 à 40 %.

Concentrations tissulaires

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent ($V_{d\text{aire}}$) de la ciprofloxacine, évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration par voie orale, était d'environ 3,5 L/kg, ce qui semble indiquer que la diffusion tissulaire est importante.

MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

La ciprofloxacine exerce son action bactéricide en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV (toutes deux des topoisomérases de type II), qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

Résistance au médicament

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la ciprofloxacine, est différent de celui d'autres antimicrobiens, tels que les bêta-lactamines, les macrolides, les tétracyclines et les aminosides. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Il n'y a pas de résistance croisée connue entre la ciprofloxacine et d'autres classes d'antimicrobiens. *In vitro*, la résistance à la ciprofloxacine s'acquiert lentement (par l'entremise de mutations en plusieurs étapes). La fréquence générale de la résistance à la ciprofloxacine causée par des mutations spontanées est d'entre $< 1 \times 10^{-9}$ et 1×10^{-6} .

Activité in vitro et in vivo

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes Gram positif et Gram négatif.

La ciprofloxacine est légèrement moins active quand l'épreuve est effectuée à un pH acide. L'importance de l'inoculum a peu d'effet *in vitro*. La concentration minimale bactéricide (CMB) n'est en général pas plus de deux fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Microorganismes aérobies Gram positif

Enterococcus faecalis (de nombreuses souches ne sont que modérément sensibles)
Staphylococcus saprophyticus

Microorganismes aérobies Gram négatif

Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

On ne connaît pas la portée clinique des données *in vitro* ci-dessous.

In vitro, les CMI de la ciprofloxacine sont de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches des microorganismes ci-dessous. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine pour le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies au cours d'essais cliniques convenables et bien contrôlés.

Microorganismes aérobies Gram négatif

Citrobacter koseri

Citrobacter freundii

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les CMI (concentrations minimales inhibitrices) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens.

Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution (1) (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au **Tableau 12**.

Méthodes de diffusion : Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Pour une des méthodes de diffusion standardisées (2), on doit utiliser des inoculum dont les concentrations sont standardisées. Selon cette méthode, la sensibilité des microorganismes à la ciprofloxacine est déterminée à l'aide de disques de papier renfermant 5 µg de ciprofloxacine.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au **Tableau 12**. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Tableau 12 – Critères d’interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

Espèce	CMI (µg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Entérobactéries	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15

Abréviations : I = sensibilité intermédiaire; CMI = concentration minimale inhibitrice; µg = microgramme; mL = millilitre; mm = millimètre; R = résistant; S = sensible

Si l’agent pathogène est « sensible », il sera probablement inhibé par les concentrations de l’antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l’agent pathogène est « intermédiaire », le résultat doit être considéré équivoque et, si l’agent pathogène n’est pas totalement sensible à un autre médicament pouvant être administré, l’épreuve de sensibilité doit être refaite. Une sensibilité intermédiaire indique que l’antimicrobien pourrait être utile contre les infections touchant les sites où il atteint des concentrations élevées ou quand de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue aussi une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques mineurs non régulés causent des erreurs d’interprétation majeures. Si l’agent pathogène est « résistant », il ne sera probablement pas inhibé par les concentrations de l’antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang et un autre médicament devra être choisi.

Contrôle de la qualité : Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au **Tableau 13**. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au **Tableau 13**.

Tableau 13 – Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

Souche	Écart des CMI (µg/mL)	Diamètre de la zone (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 à 2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 à 0,015	30 à 40
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25 à 1,0	25 à 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29212	0,12 à 0,5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	22 à 30

Abréviations : ATCC = American Type Culture Collection; CMI = concentration minimale inhibitrice; µg = microgramme; mL = millilitre; mm = millimètre

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 14 – DL₅₀ (mg/kg) dans diverses espèces

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	per os	environ 5000
Rat	per os	environ 5000
Lapin	per os	environ 2500
Souris	i.v.	environ 290
Rat	i.v.	environ 145
Lapin	i.v.	environ 125
Chien	i.v.	environ 250

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

Administration orale : Des doses de jusqu'à 100 mg/kg ont été tolérées par des rats et n'ont causé aucune lésion. Des réactions pseudo-allergiques causées par la libération d'histamine ont été observées chez des chiens.

Administration parentérale : Dans le groupe recevant la dose la plus élevée dans chacun des cas (rats : 80 mg/kg; singes : 30 mg/kg), des cristaux contenant de la ciprofloxacine ont été retrouvés dans le sédiment urinaire. Il y a aussi eu des altérations dans des tubules rénaux, soit des réactions typiques à des corps étrangers causées par des précipités cristalloïdes. Ces altérations sont considérées comme des réactions inflammatoires secondaires provoquées par la présence de corps étrangers et résultant de la précipitation d'un complexe cristallin dans le système des tubules rénaux distaux.

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

Administration orale : Des doses de jusqu'à 500 mg/kg ont été tolérées par des rats et n'ont causé aucune lésion. Chez les singes, une cristallurie et des altérations dans les tubules rénaux ont été observées dans le groupe recevant la dose la plus élevée (135 mg/kg).

Administration parentérale : Bien que les altérations dans les tubules rénaux observées chez les rats étaient dans certains cas très légères, elles ont été observées avec toutes les doses. Chez les singes, elles n'ont été observées que dans le groupe recevant la dose la plus élevée (18 mg/kg) et ont été associées à une légère baisse du nombre de globules rouges et de l'hémoglobine.

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

Administration orale : Des doses de jusqu'à 500 mg/kg et 30 mg/kg ont été tolérées par des rats et des singes, respectivement, et n'ont causé aucune lésion. Des altérations dans les tubules rénaux distaux ont une fois de plus été observées chez certains singes du groupe recevant la dose la plus élevée (90 mg/kg).

Administration parentérale : Chez les singes, une légère élévation des concentrations d'urée et de créatinine et des altérations dans les tubules rénaux distaux ont été observées dans le groupe

recevant la dose la plus élevée (20 mg/kg).

Pouvoir carcinogène

Au cours d'études sur le pouvoir carcinogène menées sur des souris (21 mois) et des rats (24 mois) et ayant porté sur l'administration de doses de jusqu'à environ 1000 mg/kg de poids vif/jour aux souris et 125 mg/kg de poids vif/jour aux rats (dose portée à 250 mg/kg de poids vif/jour après 22 semaines), il n'y a eu aucun signe d'effet carcinogène avec aucune des doses.

Toxicologie de la reproduction

Études sur la fertilité menées chez le rat

La fertilité, le développement intra-utérin et postnatal des petits ainsi que la fertilité de la génération F1 n'ont pas été altérés par la ciprofloxacine.

Études sur l'effet embryotoxique

Au cours de ces études, la ciprofloxacine n'a pas eu d'effets tératogènes ni embryotoxiques.

Développement périnatal et postnatal chez le rat

On n'a pas observé d'effet sur le développement périnatal et postnatal des animaux. Une fois les petits élevés, des examens histologiques n'ont mis en évidence aucun signe de lésions articulaires chez les petits.

Pouvoir mutagène

Huit tests *in vitro* du pouvoir mutagène ont été effectués avec la ciprofloxacine. Ces tests sont les suivants :

- *Salmonella* : test des microsomes (négatif)
- *E. coli* : test de la réparation de l'ADN (négatif)
- Test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris (positif)
- Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V₇₉ (négatif)
- Test de transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (négatif)
- *Saccharomyces cerev.* : test de mutation ponctuelle (négatif)
- Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)
- Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire (positif)

Deux des huit tests ont été positifs, mais les résultats des tests *in vivo* suivants ont été négatifs :

- Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat
- Test du micronoyau (souris)
- Test de létalité dominante (souris)
- Moelle osseuse de hamster chinois

Bien que deux des huit tests *in vitro* (soit le test de mutation directe sur cellules du lymphome de

la souris et le test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire) aient été positifs, tous les tests *in vivo* couvrant tous les paramètres d'évaluation pertinents ont donné des résultats négatifs.

Études particulières sur la tolérabilité

Les études comparatives menées sur l'animal, tant avec les vieux inhibiteurs de la gyrase (p. ex. acide nalidixique et acide pipémidique) qu'avec les plus récents (p. ex. norfloxacine et ofloxacine) ont révélé que les substances de cette classe produisent des lésions caractéristiques. Des lésions rénales, des lésions du cartilage des articulations portantes d'animaux impubères et des lésions oculaires peuvent se produire.

Études sur la tolérabilité rénale

La cristallisation observée au cours des études sur l'animal est survenue surtout à des pH qui ne sont pas observés chez l'humain.

La perfusion lente de la ciprofloxacine réduit le risque de précipitation de cristaux par rapport à la perfusion rapide.

La précipitation de cristaux dans les tubules rénaux n'entraîne pas immédiatement et automatiquement des lésions rénales. Au cours des études sur l'animal, des lésions sont survenues seulement après l'administration de fortes doses, qui avaient causé une cristallurie abondante. Par exemple, bien qu'elles aient toujours causé une cristallurie, même des doses élevées ont été tolérées pendant six mois, n'ayant pas causé de lésions ni de réactions à des corps étrangers dans des tubules rénaux distaux.

On n'a pas observé de lésions rénales en l'absence de cristallurie. Les lésions rénales observées au cours des études sur l'animal ne doivent donc pas être considérées comme un effet toxique primaire de la ciprofloxacine sur les tissus rénaux, mais plutôt comme des réactions inflammatoires secondaires provoquées par la présence de corps étrangers et résultant de la précipitation d'un complexe cristallin de ciprofloxacine, magnésium et protéine.

Études sur la tolérabilité articulaire

Comme c'est aussi le cas avec d'autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine cause des lésions des grosses articulations portantes chez les animaux impubères.

L'importance des lésions du cartilage varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose; on peut atténuer les lésions en évitant l'appui sur les articulations. Les études menées sur des animaux pubères (rats et chiens) n'ont pas mis en évidence de lésions du cartilage.

Études sur la tolérabilité rétinienne

La ciprofloxacine se lie aux structures qui contiennent de la mélanine, y compris la rétine. Les effets possibles de la ciprofloxacine sur la rétine ont été évalués au cours de diverses études sur

des animaux pigmentés. La ciprofloxacine n'a pas eu d'effet sur les structures morphologiques de la rétine ni sur les résultats des examens électrorétinographiques.

RÉFÉRENCES

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. CLSI Document M7-A8, Vol. 29, No. 2. Eighth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
2. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. CLSI Document M2-A10 Vol. 29, No. 1. Tenth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
3. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and in vitro comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res.* 1985;37(4):754-62.
4. Bauernfeind A, Petermuller C. In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol.* 1983 Apr;2(2):111-5.
5. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Stark JM, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly. *Respiration.* 1987;51(4):292-5.
6. Bayer Inc., monographie de produit des comprimés CIPRO® et de la suspension orale CIPRO®.
7. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Nov;24(5):784-6.
8. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Feb;31(2):148-50.
9. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PH, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 May;31(5):709-12.
10. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL, Painter B, et al. Multiple-dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1985 Jun;37(6):633-7.
11. Henry DC, Jr., Bettis RB, Riffer E, Haverstock DC, Kowalsky SF, Manning K, et al. Comparison of once-daily extended-release ciprofloxacin and conventional twice-daily ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *Clin Ther.* 2002 Dec;24(12):2088-104.
12. Karlowsky JA, Jones ME, Thornsberry C, Critchley I, Kelly LJ, Sahm DF. Prevalence of antimicrobial resistance among urinary tract pathogens isolated from female outpatients across the US in 1999. *Int J Antimicrob Agents.* 2001 Aug;18(2):121-7.
13. Klecak G, Urbach F, Urwyler H. Fluoroquinolone antibacterials enhance UVA-induced skin tumors. *J Photochem Photobiol B.* 1997 Feb;37(3):174-81.
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests, 8th edition. Wayne, PA2003.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6th ed. . Wayne, PA2003.

16. Raouf S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):115-8.
17. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol.* 1983;35(Suppl):61.
18. Sahm DF, Thornsberry C, Kelly LJ, Jones ME, Karlowsky JA. In vitro activities of commonly used antibiotics against prevalent uropathogens: implications for empiric therapy. *Infect Urol.* 2001;14(3):59-67.
19. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V, Griffith E, et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection.* 1988;16 Suppl 1:S29-43.
20. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Nov;18 Suppl D:21-9.
21. Talan DA, Klimberg IW, Nicolle LE, Song J, Kowalsky SF, Church DA. Once daily, extended release ciprofloxacin for complicated urinary tract infections and acute uncomplicated pyelonephritis. *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):734-9.
22. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Oct;28(4):581-6.
23. Zeiler HJ. Evaluation of the in vitro bactericidal action of ciprofloxacin on cells of *Escherichia coli* in the logarithmic and stationary phases of growth. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Oct;28(4):524-7.
24. CIPRO[®] XL[™] Monographie de Produit, Bayer Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 180658. Date de révision : Le 9 mar 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-CIPROFLOXACIN XL
(comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine)
Ciprofloxacine, 500 mg et 1,000 mg
Norme reconnue

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL et est destiné aux consommateurs. Comme ce feuillet est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur MYLAN-CIPROFLOXACIN XL. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

MYLAN-CIPROFLOXACIN XL est utilisé pour le traitement des infections bactériennes des voies urinaires et de l'inflammation rénale.

Effet du médicament

MYLAN-CIPROFLOXACIN XL est un antibiotique qui élimine les bactéries qui causent l'infection des voies urinaires.

Situations dans lesquelles il ne faut pas l'utiliser

Ne prenez pas MYLAN-CIPROFLOXACIN XL :

- si vous êtes allergique à la ciprofloxacine, à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou à tout ingrédient non médicamenteux que contient ce produit (voir « Ingrédients non médicinaux »).
- si vous prenez de la tizanidine (ZANAFLEX®) pour le traitement de la spasticité, car les concentrations de tizanidine peuvent augmenter, ce qui pourrait aggraver les effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension.

Ingrédient médicamenteux

Ciprofloxacine

Ingrédients non médicinaux

Cire de carnauba, dioxyde de silice colloïdal, croscarmellose sodique, phosphate bicalcique, stéarate de magnésium/laurisulfate de sodium, hypromellose, macrogol, cellulose microcristalline, alcool de polyvinyle partiellement hydrolysé, povidone, amidon prégélifié, acide stéarique, acide succinique, talc, et dioxyde de titane.

Formes posologiques

Mylan-Ciprofloxacine XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) à 500 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc en forme de capsule modifiée, biconvexe à rebords biseautés, portant

l'inscription « M 1743 » sur une face et aucune inscription sur l'autre. Mylan-Ciprofloxacine XL à 1000 mg est présenté sous forme de comprimé pelliculé blanc en forme de capsule, biconvexe à rebords biseautés, portant l'inscription « M 1745 » sur une face et aucune inscription sur l'autre. Mylan-Ciprofloxacine XL à 500 mg et à 1000 mg est disponible en flacons de 100 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

- **On a montré que MYLAN-CIPROFLOXACIN XL allongeait les battements du cœur sur l'électrocardiogramme (allongement de l'espace QT).**
- **Des réactions d'hypersensibilité (allergiques) graves ont été signalées chez certains patients recevant une quinolone, y compris MYLAN-CIPROFLOXACIN XL.**
- **Si vous êtes atteints de myasthénie grave, le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL pourrait aggraver votre état. N'utilisez pas MYLAN-CIPROFLOXACIN XL si vous êtes atteints de myasthénie grave.**
- **Les quinolones, y compris MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les patients de tout âge. Demandez à votre médecin si le médicament vous convient.**
- **Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Si vous souffrez d'un trouble quelconque du système nerveux central (p. ex. l'épilepsie), dites-le à votre médecin. Celui-ci déterminera si le médicament vous convient.**
- **MYLAN-CIPROFLOXACIN XL peut causer des lésions hépatiques pouvant être mortelles.**

AVANT d'utiliser MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas suivants :

- vous avez des antécédents de crises d'épilepsie
- vous présentez un trouble cardiaque appelé « allongement de l'espace QT »
- votre taux de potassium dans le sang est faible
- vous présentez une maladie ou une atteinte hépatique ou rénale
- vous êtes enceinte, prévoyez devenir enceinte, allaitez ou prévoyez allaiter; MYLAN-CIPROFLOXACIN XL n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement, car ses effets sur l'enfant à naître ou le nourrisson sont inconnus
- vous avez moins de 18 ans
- vous avez déjà présenté un trouble des tendons associé au traitement par un antibiotique de la famille des quinolones
- vous souffrez de myasthénie grave.

Vous pourriez devenir sensible au soleil et aux rayons ultraviolets pendant le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL. Exposez-vous le moins possible au soleil ou aux rayons ultraviolets, comme ceux émis par les lits de bronzage, jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : N'effectuez pas

de tâches pouvant exiger une attention particulière avant de savoir comment vous réagissez à MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, car ce médicament peut causer des étourdissements.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Dites à votre médecin, à l'infirmière ou au pharmacien quels autres médicaments vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les médicaments de médecine douce.

Les médicaments qui peuvent avoir une interaction avec MYLAN-CIPROFLOXACIN XL comprennent :

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique VIDEX® (didanosine); **des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, et la théophylline de façon concomitante**
- les antiacides, multivitamines et autres compléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, de l'aluminium, du fer ou du zinc, qui peuvent tous entraver l'absorption de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL et en bloquer l'action; vous devez prendre MYLAN-CIPROFLOXACIN XL deux heures avant ou six heures après la prise de ces produits
- les antidiabétiques (p. ex. glibenclamide, glimépiride, insuline), car l'association de la ciprofloxacine à ces médicaments peut causer une baisse de la glycémie
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)
- la caféine (p. ex. le café) et les autres dérivés de la xanthine (p. ex. la pentoxifylline); évitez de consommer trop de caféine pendant le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL
- certains médicaments contre les troubles cardiaques appelés « antiarythmiques » (p. ex. quinidine, procainamide, amiodarone, sotalol)
- d'autres médicaments, dont les anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol), la phénytoïne, la duloxétine, la tizanidine, les méthylxanthines, le sevelamer, le sucralfate, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, le probénécide, le méthotrexate, le métoprolol, la ciclosporine et le carbonate de lanthane.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- MYLAN-CIPROFLOXACIN XL doit être pris tel que prescrit, à peu près à la même heure chaque jour, avec de la nourriture ou à jeun.

- Vous ne devez pas prendre MYLAN-CIPROFLOXACIN XL seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois prendre MYLAN-CIPROFLOXACIN XL avec un repas qui contient de tels produits (voir « Interactions avec ce médicament »).
- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL.
- Avalez le comprimé MYLAN-CIPROFLOXACIN XL entier avec de l'eau au besoin. **VOUS NE DEVEZ PAS DIVISER, ÉCRASER NI CROQUER LE COMPRIMÉ.**

Dose habituelle chez les adultes :

Infections des voies urinaires : un comprimé une fois par jour pendant 3 jours, comme prescrit.

Inflammation rénale : un comprimé une fois par jour pendant 7 à 14 jours, comme prescrit.

Continuez de prendre MYLAN-CIPROFLOXACIN XL tant qu'il vous reste des comprimés, même si vous commencez à vous sentir mieux. Si vous cessez de prendre l'antibiotique trop tôt, votre infection pourrait ne pas être guérie.

Rappels

- Prenez votre dose de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL une fois par jour.
- Finissez le traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL même si vous vous sentez mieux.
- Ne prenez pas MYLAN-CIPROFLOXACIN XL pour un autre trouble et ne donnez de comprimés à personne.

Les renseignements ci-dessus ne remplacent pas les échanges avec votre médecin ou un autre professionnel de la santé au sujet du médicament ou du traitement.

SURDOSAGE

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre le médicament à l'heure habituelle, prenez-le plus tard. Vous ne devez pas prendre plus d'une dose par jour de MYLAN-CIPROFLOXACIN XL, même si vous avez oublié de prendre une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- nausées et vomissements

- diarrhée
- maux de tête
- éruptions cutanées, vésicules cutanées
- douleur/gêne de l'estomac, gaz, indigestion
- crampes
- troubles de la coordination (démarche instable)
- étourdissements, évanouissement
- malaise
- augmentation du tonus musculaire, inflammation des articulations, douleur musculaire
- perte d'appétit
- perte d'audition (bourdonnement d'oreilles)
- migraine
- troubles du sommeil
- troubles de l'odorat et du goût
- transpiration
- troubles de la vue.

Si votre vue change ou s'aggrave, consultez votre médecin ou spécialiste de la vue immédiatement.

En cas de symptômes tels que diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre et douleur ou sensibilité abdominale, il se pourrait que vous présentiez une colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale). Le cas échéant, cessez de prendre MYLAN-CIPROFLOXACIN XL et communiquez sans tarder avec votre médecin.

Si un des effets secondaires ci-dessus est grave, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Fréquent	Symptôme/effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Infection vaginale à levures : démangeaisons, sensation de cuisson, pertes blanches et épaisses		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.				
Fréquent	Symptôme/effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique : Éruptions cutanées, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, battements de cœur rapides			✓
	Troubles du Système nerveux central : crises d'épilepsie/ convulsions, confusion, tremblements, hallucinations, dépression, pensées suicidaires ou réactions psychotiques			✓
	Réaction de Photosensibilité : sensibilité à la lumière, vésicules cutanées			✓
	Douleur, Inflammation ou rupture d'un tendon			✓
	Hyperglycémie : Besoin fréquent d'uriner, soif, faim, fatigue, vision floue, maux de tête, trouble de la concentration	✓		
	Hypoglycémie : étourdissements, faiblesse, maux de tête, transpiration, faim	✓		
Fréquence inconnue	Trouble intestinal grave : diarrhée persistante, diarrhée sanglante ou aqueuse, douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac,			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE.

Fréquent	Symptôme/effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
	sang/mucus dans les selles			
	Trouble nerveux (neuropathie) : douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement, faiblesse		✓	
	Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles claires		✓	
	Trouble cardiaque (allongement de l'espace QT) : battements de cœur irréguliers		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Consultez votre médecin ou votre pharmacien en cas d'effets secondaires inattendus pendant votre traitement par MYLAN-CIPROFLOXACIN XL.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Rangez entre 15 °C et 30 °C.

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :
www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 25 mai 2015



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca