

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT  
DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrTEVA-CIPROFLOXACIN**  
(comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine)  
USP

250 mg, 500 mg, 750 mg

Antibactérien

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 5 avril 2018

N° de contrôle de la présentation : 214056

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	7
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	26
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	26
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	28
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>30</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	30
ESSAIS CLINIQUES .....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	32
MICROBIOLOGIE.....	38
TOXICOLOGIE .....	42
RÉFÉRENCES .....	45
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>48</b>

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr TEVA-CIPROFLOXACIN**  
(comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine, USP)

250 mg, 500 mg, 750 mg

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux (liste complète)</b>
Orale	Comprimés de 250 mg, 500 mg et 750 mg	Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

#### **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

TEVA-CIPROFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) peut être indiqué pour le traitement des patients présentant une infection causée par une souche sensible des microorganismes suivants :

##### **Infections des voies respiratoires**

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique causée par :

*Hæmophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Pneumonie aiguë causée par :

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Hæmophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

Sinusite aiguë causée par :  
*Hæmophilus influenzae*  
*Moraxella catarrhalis*

Il ne faut pas prescrire TEVA-CIPROFLOXACIN aux patients présentant des exacerbations bactériennes aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique simple/non compliquée (soit les patients ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique sans facteurs de risque sous-jacents)<sup>1</sup>.

TEVA-CIPROFLOXACIN n'est pas indiqué contre la bronchite chronique.

En raison de la nature des affections sous-jacentes qui prédisposent généralement les patients aux infections des voies respiratoires à *Pseudomonas*, il se peut que l'éradication des bactéries ne soit pas totale chez les patients qui présentent une amélioration clinique malgré une sensibilité *in vitro* démontrée. S'il faut reprendre le traitement, TEVA-CIPROFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) doit être administré en alternance avec un autre agent actif contre *Pseudomonas*. En outre, certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* pouvant devenir résistantes durant le traitement, des épreuves de sensibilité doivent être faites périodiquement pour déceler l'émergence d'une résistance bactérienne.

### **Infections des voies urinaires**

Infections des voies urinaires supérieures et inférieures telles que la cystite, la pyélonéphrite et la pyélite compliquées ou non, causées par :

*Citrobacter diversus*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter cloacæ*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus faecalis*

### **Cystite aiguë non compliquée chez la femme**

Causée par :  
*Escherichia coli*

Dans les cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, réserver l'emploi de TEVA-CIPROFLOXACIN aux circonstances dans lesquelles aucune autre option thérapeutique

---

<sup>1</sup> Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. O'Donnell et al. Can Respir J 2008; 1S(Suppl A):1A-8A.

n'existe. Effectuer une culture urinaire avant d'amorcer le traitement afin de confirmer la sensibilité à la ciprofloxacine.

### **Prostatite bactérienne chronique**

Causée par :

*Escherichia coli*

### **Infections de la peau et des tissus mous**

Causées par :

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pyogenes*

### **Infections des os et des articulations**

Causées par :

*Enterobacter cloacæ*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Staphylococcus aureus*

### **Diarrhée infectieuse (si l'antibiothérapie est indiquée)**

Causée par :

*Campylobacter jejuni*

*Escherichia coli* (souches entérotoxigènes)

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

### **Porteurs de méningocoques**

Traitement des porteurs asymptomatiques de *Neisseria meningitidis* visant l'élimination des méningocoques du rhinopharynx. Il faut déterminer aussitôt que possible la CMI à partir d'un isolat provenant du propositus. **La ciprofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement de la méningite à méningocoques.**

### **Fièvre typhoïde (fièvre entérique)**

Causée par :

*Salmonella paratyphi*

*Salmonella typhi*

### **Gonorrhée non compliquée**

Cervicites, urétrites, rectites et pharyngites causées par *Neisseria gonorrhœa*. Comme il arrive souvent que le sujet soit également infecté par *Chlamydia trachomatis*, on doit envisager d'administrer un traitement présomptif concomitant efficace contre *C. trachomatis*.

Pour réduire l'apparition d'une résistance bactérienne et maintenir l'efficacité de TEVA-CIPROFLOXACIN et des autres antibactériens, limiter son utilisation au traitement des infections qui sont causées ou fortement soupçonnées d'être causées par des bactéries sensibles. En choisissant ou en changeant un traitement antibactérien, on doit tenir compte des résultats des cultures et des données de sensibilité. En l'absence de telles données, les données épidémiologiques et les tendances de sensibilité locales peuvent aider à choisir un traitement empirique.

Réserver l'emploi de TEVA-CIPROFLOXACIN aux patients pour qui aucune autre option thérapeutique n'existe ET dans les cas démontrés de sensibilité à la ciprofloxacine OU dans les cas très probables, soit d'au moins 95 %, de sensibilité à la ciprofloxacine, selon les tendances locales en matière de sensibilité.

Des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées doivent être effectuées avant d'entreprendre le traitement, afin d'isoler et d'identifier les microorganismes responsables de l'infection et d'en déterminer la sensibilité à la ciprofloxacine. On peut commencer à administrer les comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN avant l'obtention des résultats, mais il est possible que des modifications doivent être apportées au traitement une fois ceux-ci obtenus, ou encore en cas d'absence d'amélioration clinique. L'émergence éventuelle d'une résistance bactérienne peut être décelée en effectuant des cultures et des épreuves de sensibilité de manière périodique durant le traitement. Un traitement approprié doit être administré si l'on a des raisons de croire que des microorganismes anaérobies contribuent à l'infection.

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

La dose administrée chez les personnes âgées doit dépendre de la gravité de la maladie et de la clairance de la créatinine des sujets (pour des renseignements sur l'ajustement posologique d'après la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique, voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale**).

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-CIPROFLOXACIN n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. TEVA-CIPROFLOXACIN n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations et cas particuliers – Enfants (< 18 ans)**).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- TEVA-CIPROFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à la ciprofloxacine, à d'autres quinolones, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous

à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

- L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'agomélatine<sup>a</sup> est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable de l'exposition à l'agomélatine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée, car elle peut donner lieu à une augmentation indésirable des concentrations sériques de tizanidine et, partant, entraîner des effets indésirables cliniques associés à la tizanidine (hypotension, somnolence) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

- Les fluoroquinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN, ont été associées à des réactions indésirables invalidantes et potentiellement persistantes qui, jusqu'à maintenant, incluent, sans s'y limiter : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.
- La ciprofloxacine, a-t-on montré, prolonge l'intervalle QT chez certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire**).
- De graves réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques ont été signalées chez des patients ayant reçu des quinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).
- Les fluoroquinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN, sont associées à une augmentation du risque de tendinite ou de rupture tendineuse, quel que soit l'âge du patient. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (ayant en général plus de 60 ans), chez les patients sous corticothérapie et enfin chez les patients ayant reçu une greffe de rein(s), de cœur ou de poumon(s) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur**).
- Les fluoroquinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN, peuvent exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes souffrant de myasthénie grave. Éviter l'emploi de TEVA-CIPROFLOXACIN chez les patients ayant 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 cas de convulsions, d'hypertension intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et de psychose toxique ont été signalés chez des patients ayant reçu des quinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN. TEVA-CIPROFLOXACIN doit être administré avec prudence chez les patients que l'on sait ou que

l'on croit souffrir de troubles du SNC susceptibles de prédisposer aux crises d'épilepsie ou d'abaisser le seuil épiléptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologie**).

- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés avec TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

## **Généralités**

L'utilisation de ciprofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses. Pour connaître la liste d'interactions potentielles reconnues, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

L'administration prolongée de TEVA-CIPROFLOXACIN peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles. Il est donc essentiel de surveiller le patient étroitement et prendre des mesures appropriées en cas de surinfection pendant le traitement.

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections pneumococciques, car elle n'est pas suffisamment efficace contre *Streptococcus pneumoniae*.

## **Système cardiovasculaire**

La ciprofloxacine, a-t-on montré, prolonge l'intervalle QT chez certains patients. En général, les patients âgés risquent d'être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise TEVA-CIPROFLOXACIN avec des médicaments concomitants ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT (p. ex. antiarythmiques de classe IA ou III) ou chez des patients avec facteurs de risque de torsades de pointe (p. ex. prolongation de l'intervalle QT connue, hypokaliémie non corrigée) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### ***Perturbation de la glycémie***

Des cas de perturbation de la glycémie, comprenant l'hyperglycémie et l'hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés par suite de l'emploi de quinolones, y compris de TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Appareil digestif**

### ***Maladies associées à Clostridium difficile***

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec l'emploi de plusieurs antibactériens, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN. La MACD peut varier en gravité de diarrhée légère à colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, colite pseudomembraneuse, colectasie, ou

perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien. On a signalé des MACD survenant plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par les antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. La *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut être responsable de morbidité et mortalité significatives.

Si le diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement à l'arrêt des antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, on doit considérer la gestion des fluides et des électrolytes, les suppléments de protéines et un traitement avec un antibactérien qui a démontré son efficacité clinique contre *C. difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder la clairance de *C. difficile* et de ses toxines; ils ne devraient donc pas être utilisés pour traiter la MACD. Une évaluation chirurgicale devrait être instituée, selon les besoins cliniques, car une intervention chirurgicale pourrait être requise dans certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique potentiellement mortelle ont été signalés avec la ciprofloxacine. En présence de tout signe ou symptôme de maladie hépatique (telle anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou sensibilité abdominale), il faut interrompre le traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Une élévation des transaminases et/ou de la phosphatase alcaline, un ictère cholestatique, particulièrement chez les patients présentant une atteinte hépatique, pourrait survenir chez les patients traités par TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Système immunitaire**

De graves cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients ayant reçu une quinolone, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces réactions peuvent se produire dans les 30 minutes suivant l'administration de la première dose et nécessiter l'utilisation d'épinéphrine ou le recours à d'autres mesures d'urgence. Collapsus cardiovasculaire, hypotension ou choc, convulsions, perte de conscience, picotements, œdème de Quincke (intéressant entre autres la langue, le larynx, la gorge ou le visage), obstruction des voies respiratoires (bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë entre autres), dyspnée, urticaire, prurit et autres réactions cutanées graves constituent certaines des manifestations ayant accompagné ces réactions.

L'administration de TEVA-CIPROFLOXACIN doit être interrompue dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité aiguë grave peut nécessiter l'administration d'épinéphrine et le recours à d'autres mesures de réanimation, comme le dégagement des voies respiratoires et

l'administration d'oxygène, de liquides intraveineux, d'antihistaminiques, de corticostéroïdes ou d'amines pressives, selon l'état clinique du patient.

Des réactions graves et parfois mortelles attribuables à une hypersensibilité dans certains cas ou d'étiologie incertaine dans d'autres ont été signalées avec tous les antibiotiques. Ces réactions, qui peuvent être graves, surviennent généralement après l'administration de plusieurs doses et peuvent comprendre l'une ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes : fièvre, éruption cutanée ou réaction dermatologique grave (p. ex. érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie du sérum, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, insuffisance ou nécrose hépatique aiguë, nécrose hépatique entraînant le décès, anémie (hémolytique ou aplasique entre autres), thrombocytopénie (comprenant le purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopénie et/ou autres anomalies hématologiques.

### **Appareil locomoteur**

#### ***Myasthénie grave***

Les fluoroquinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN, possèdent une activité de blocage neuromusculaire et pourraient exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de certains effets indésirables graves, y compris des décès et des cas exigeant une assistance respiratoire, ont été associés avec l'emploi de fluoroquinolones chez des personnes atteintes de myasthénie grave. Il faut éviter de prescrire TEVA-CIPROFLOXACIN à des patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

#### ***Tendinite***

La rupture du tendon de l'épaule, de la main ou d'Achilles pouvant exiger une réparation chirurgicale ou entraînant une incapacité prolongée a été signalée chez des patients recevant des quinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). On doit cesser le traitement par TEVA-CIPROFLOXACIN si le patient ressent une douleur, une inflammation ou la rupture d'un tendon. Les patients devraient se reposer et éviter de faire de l'exercice jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture de tendon soit exclu hors de tout doute. Le risque de développer une tendinite ou d'être victime d'une rupture de tendon en raison des fluoroquinolones est davantage accru chez les patients plus âgés, généralement ceux qui ont plus de 60 ans, chez les patients prenant des corticostéroïdes, et chez les patients ayant subi une transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire. D'autres facteurs, en plus de l'âge et de l'emploi des corticostéroïdes, qui peuvent indépendamment accroître le risque de rupture de tendon comprennent : activité physique rigoureuse, insuffisance rénale, et troubles antérieurs aux tendons, comme l'arthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture de tendon sont également survenues chez des patients prenant des fluoroquinolones, mais qui ne présentaient pas les facteurs de risque précités. La rupture de tendon peut survenir pendant le traitement ou une fois celui-ci terminé; des cas survenant jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement ont été signalés. On doit cesser le traitement par TEVA-CIPROFLOXACIN si le patient présente de la douleur, une enflure, une inflammation ou une rupture d'un tendon. On doit aviser les patients de se reposer aux premiers signes d'une tendinite ou d'une rupture de tendon, et de communiquer

avec leur professionnel de la santé en vue de changer de médicament et d'opter pour un antimicrobien non quinolone.

On ne doit pas administrer TEVA-CIPROFLOXACIN aux patients qui ont des antécédents de maladies ou de troubles des tendons en relation avec un traitement antérieur par une quinolone.

### **Neurologie**

Des crises convulsives et une psychose toxique peuvent survenir pendant un traitement par les quinolones. Convulsions, hypertension intracrânienne (incluant le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et psychose toxique ont été signalées chez des patients ayant reçu des quinolones, TEVA-CIPROFLOXACIN compris. Des cas d'état de mal épileptique ont aussi été signalés. TEVA-CIPROFLOXACIN peut également provoquer une stimulation du SNC susceptible d'entraîner des étourdissements, des tremblements, de l'agitation, une sensation de tête légère, de la confusion, des hallucinations, de la dépression, de la nervosité, de l'agitation, de l'insomnie, de l'anxiété, de la paranoïa, des cauchemars et, dans de rares cas, des idées ou des actes suicidaires. La dépression et la psychose peuvent, dans de rares cas, mener le sujet à adopter des comportements qui mettent sa propre vie en danger. Ce type de réaction peut se produire dès la première dose. Si une telle réaction se produit, il faut interrompre l'administration de TEVA-CIPROFLOXACIN et prendre des mesures appropriées. TEVA-CIPROFLOXACIN doit être administré avec prudence chez les patients que l'on sait ou que l'on croit souffrir de troubles du SNC susceptibles de prédisposer aux crises d'épilepsie ou d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou qui présentent d'autres facteurs de risque susceptibles de prédisposer aux crises d'épilepsie ou d'abaisser le seuil épileptogène (p. ex. prise de certains médicaments, insuffisance rénale) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Neuropathie périphérique**

Des cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivomotrice touchant les petits et/ou les grands axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies ou faiblesse ont été signalés chez des patients recevant des quinolones, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN.

Si le patient présente des symptômes de neuropathie, y compris douleur, sensation de brûlure, de picotement, d'engourdissement ou de faiblesse, ou en l'absence de sensations au toucher léger, à la douleur ou à la température, d'un sens de l'orientation, d'une vibration sensorielle et/ou d'une force motrice, on doit interrompre le traitement par la ciprofloxacine afin de prévenir la survenue d'un état irréversible (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction rénale**

On n'a signalé que très peu de cas de cristallurie associée à la ciprofloxacine chez l'homme, car l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont cependant été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, généralement dans les urines alcalines. Les patients qui prennent de la ciprofloxacine devraient donc éviter les agents qui alcalinisent l'urine et s'assurer d'être bien hydratés. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

Étant donné que la ciprofloxacine est éliminée principalement par le rein, TEVA-CIPROFLOXACIN doit être administré avec prudence et à plus faible dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

## **Peau**

### ***Phototoxicité***

La ciprofloxacine, a-t-on montré, entraîne une photosensibilisation. Des réactions de phototoxicité modérées ou graves ont été observées chez des patients ayant été exposés directement aux rayons du soleil ou à des rayons ultraviolets pendant la prise de médicaments de cette classe. On doit éviter toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. On doit cesser le traitement si une phototoxicité se manifeste (p. ex. réaction cutanée semblable à un coup de soleil).

## **Sensibilité et résistance**

### ***Émergence de bactéries résistantes aux médicaments***

Prescrire TEVA-CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine) s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

## **Troubles de la vue**

En cas de troubles de la vue associés à l'utilisation de TEVA-CIPROFLOXACIN, consulter un spécialiste de la vue immédiatement.

## **Populations et cas particuliers**

### ***Femmes enceintes***

L'innocuité des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN durant la grossesse n'ayant pas encore été établie, ils ne doivent être utilisés que si les bienfaits probables pour la mère surpassent les risques possibles pour le fœtus. Les études animales ont révélé que TEVA-CIPROFLOXACIN n'est ni embryotoxique, ni tératogène.

### ***Femmes qui allaitent***

L'innocuité des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN durant l'allaitement n'a pas été établie. Comme la ciprofloxacine se retrouve dans le lait maternel et qu'elle pourrait avoir des effets secondaires graves chez le nourrisson, on doit décider s'il est préférable d'interrompre l'administration de TEVA-CIPROFLOXACIN ou d'arrêter l'allaitement, selon l'importance du traitement pour la mère et les risques possibles pour le nourrisson.

### ***Enfants (< 18 ans)***

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine cause de l'arthropathie et de l'ostéochondrose chez les petits de plusieurs espèces animales. Des cas de lésions des

articulations portantes et de claudication ont été observés chez les jeunes rats et les chiots au cours des études animales, mais non chez les porcelets sevrés (voir **TOXICOLOGIE**). Des lésions permanentes du cartilage ont été observées lors de l'examen histopathologique des articulations portantes de chiens immatures. L'emploi de TEVA-CIPROFLOXACIN n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

La ciprofloxacine étant en grande partie excrétée par le rein, le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les personnes âgées souffrant d'insuffisance rénale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

### **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 dans les échantillons provenant de patients prenant de la ciprofloxacine, ce qui cause des résultats faussement négatifs.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les renseignements sur l'innocuité de la ciprofloxacine présentés ci-dessous proviennent d'essais cliniques ainsi que de comptes rendus de pharmacovigilance.

### **Effets indésirables observés pendant les essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.*

Le chlorhydrate de ciprofloxacine est généralement bien toléré. Au cours des études cliniques menées à l'échelle mondiale, on s'est penché sur l'innocuité de 16 580 traitements par la ciprofloxacine.

La fréquence des effets indésirables s'est élevée à 8,0 %. Chez les sujets ayant reçu le traitement par voie orale au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents dont le lien avec la ciprofloxacine est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée seulement.

**Les effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec la ciprofloxacine et qui ont été signalés dans moins de 1 % des cas chez les patients ayant reçu le médicament par voie orale ou intraveineuse dans les études cliniques ou dans des études de pharmacovigilance subséquentes sont présentés ci-dessous.**

**Appareil digestif :** douleurs abdominales, anorexie, xérostomie, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, jaunisse, stomatite, vomissements, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique. Rares cas de : candidose (buccale), ictère cholestatique et colite pseudomembraneuse. Très rares cas de : constipation, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hépatomégalie, iléus, augmentation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse menaçant le pronostic vital et possiblement mortelle, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, coloration des dents, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

**Appareil génito-urinaire :** albuminurie, hématurie. Rares cas de : anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

**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**).

**Appareil respiratoire :** dyspnée. Très rares cas de : hoquet, hyperventilation, augmentation de la toux, œdème laryngé, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, modification de la voix.

**Hypersensibilité :** éruptions cutanées. Rares cas de : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes — comprenant œdème facial, vasculaire ou laryngé —, fièvre médicamenteuse, bulles hémorragiques et petits nodules (papules) croûteux témoignant d'une atteinte vasculaire (vasculite), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées ponctuées), prurit, réactions évoquant la maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (potentiellement mortel) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**). Très rares cas de : choc (anaphylactique, potentiellement mortel), éruptions prurigineuses, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques majeurs comprenant la nécrose hépatique (progressant, dans de très rares cas, vers une insuffisance hépatique potentiellement fatale), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell, potentiellement mortel).

**Organisme entier :** dorsalgie, douleurs thoraciques, douleurs, douleurs dans les membres, candidose.

**Peau et annexes cutanées :** prurit, éruptions cutanées, éruptions maculopapuleuses. Rares cas de : réactions de photosensibilité. Très rares cas de : alopecie, œdème de Quincke, éruptions fixes, eczéma photoallergique, pétéchies, urticaire.

**Sang et système lymphatique :** agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopenie, leucocytopenie, leucocytose, pancytopenie. Rares cas de : perturbation des taux de prothrombine, thrombocytopenie et thrombocytose. Très rares cas de : anémie hémolytique, dépression médullaire (menaçant le pronostic vital) et pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

**Sens :** vue anormale, dysgueusie, acouphène. Rares cas de : surdité passagère (intéressant principalement les hautes fréquences), agueusie (perturbation du goût). Très rares cas de : chromatopsie, achromatopsie, conjonctivite, opacification de la cornée, diplopie, otalgie, douleur oculaire, parosmie (perturbation de l'odorat), anosmie (généralement réversible à l'arrêt du traitement).

**Système cardiovasculaire :** palpitations, phlébite, tachycardie et thrombophlébite. Rares cas ( $\geq 0,01\%$ ,  $< 0,1\%$ ) de : hypotension. Très rares cas ( $< 0,01\%$ ) de : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur thoracique sous-sternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

**Système nerveux :** agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalées, hypoesthésie, hypersudation, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgesie 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 : Neurologie**). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplegie, 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 dose de ciprofloxacine. Dans ces cas, il faut interrompre l'administration de ciprofloxacine et informer le médecin immédiatement.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hausse de la créatinine. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : œdème du visage, hyperglycémie.

**Autres :** Rares cas de : asthénie (sensation de faiblesse, de fatigue généralisée), décès.

### **Résultats anormaux des épreuves hématologiques et biochimiques**

**Paramètres de laboratoire :** augmentation de la phosphatase alcaline, de l'ALT, de l'AST, de l'azote uréique du sang (urée), des paramètres cholestatiques, de la gammaglutamyltransférase,

de la déshydrogénase lactique, de l'azote non protéique et des transaminases; diminution de l'albuminurie, de la bilirubinémie, de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie et augmentation de la vitesse de sédimentation. Les manifestations suivantes ont été signalées dans de rares cas : acidose, augmentation de l'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie et augmentation de la lipase.

### **Effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance**

Les effets indésirables additionnels suivants, présentés en ordre alphabétique indépendamment de leur fréquence ou de leur association avec le médicament (toutes formulations, posologies durées du traitement et indications confondues), ont été signalés au cours des essais cliniques ainsi que dans les comptes rendus de pharmacovigilance émanant de partout à travers le monde : 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'intervalle 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).

Bien que sa fréquence soit inconnue, on a signalé une augmentation du rapport normalisé international (RNI) chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

**DES RÉACTIONS GRAVES ET D'AUTRES FATALES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS AYANT REÇU DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE EN CONCOMITANCE.** Ces réactions comprenaient l'arrêt cardiaque, des convulsions, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Bien que des effets secondaires sérieux de ce genre aient été observés après l'administration de théophylline seule, on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine potentialise ces réactions. S'il n'est pas possible d'éviter l'utilisation concomitante de ces deux agents, on doit à tout le moins surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et ajuster la posologie de cet agent en conséquence.

### ***Cytochrome P<sub>450</sub>***

La ciprofloxacine est contre-indiquée chez les patients traités en concomitance par l'agomélatine<sup>a</sup> ou la tisanidine parce que peut entraîner une augmentation indésirable de l'exposition à ces médicaments.

<sup>a</sup> Non commercialisé au Canada à l'heure actuelle

La ciprofloxacine est un médicament qui inhibe modérément le CYP1A2, aussi doit-on user de prudence si l'on administre au patient d'autres agents qui sont métabolisés par la même voie enzymatique (p. ex. la théophylline, les diverses méthylxanthines, la caféine, la duloxétine, la clozapine). En effet, une augmentation de la concentration plasmatique de ces agents peut survenir par suite de l'inhibition de leur clairance métabolique par la ciprofloxacine.

### **Interactions médicament-médicament**

*Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.*

**Tableau I — Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Agomélatine <sup>a</sup>	T	Aucune donnée clinique disponible sur l'interaction avec la ciprofloxacine. La fluvoxamine, puissant inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP <sub>450</sub> , inhibe de façon importante le métabolisme de l'agomélatine, ce qui augmente de 60 fois (intervalle de 12 à 412) l'exposition (ASC) à l'agomélatine. On peut s'attendre à des effets semblables avec l'administration concomitante de ciprofloxacine.	Il ne faut pas administrer l'agomélatine en concomitance avec la ciprofloxacine, car il peut en résulter une augmentation indésirable de l'exposition à l'agomélatine et des risques associés à l'hépatotoxicité (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> ).
Antidiabétiques	C	Des troubles de la glycémie, y compris une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés avec l'emploi de quinolones, incluant la ciprofloxacine, habituellement chez des patients diabétiques recevant en concomitance un antidiabétique oral (surtout des sulfonylurés comme le glyburide/glibenclamide ou le glimépiride) ou de l'insuline.	On recommande que les patients diabétiques surveillent attentivement leur glycémie. Si une réaction hypoglycémique devait survenir chez un patient recevant de la ciprofloxacine, il faudrait alors interrompre le traitement sur-le-champ et amorcer un traitement approprié (voir <b>EFFETS INDÉSIRABLES</b> ).
Caféine et autres dérivés de la xanthine	EC	La caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine, aussi doit-on éviter de consommer trop de caféine durant le traitement. La ciprofloxacine diminue la clairance de la caféine et inhibe la formation de la	Prudence et surveillance rapprochée sont recommandées chez les patients qui reçoivent de la ciprofloxacine en concomitance avec des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>paraxanthine après l'administration de caféine.</p> <p>Sur administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline), on a signalé une hausse des concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.</p>	
Antiarythmiques de classe IA ou III	C	La ciprofloxacine pourrait avoir un effet additif sur l'intervalle QT (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).	Comme dans le cas des autres fluoroquinolones, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la ciprofloxacine avec des antiarythmiques de classe IA (p. ex. quinidine, procainamide) ou III (p. ex. amiodarone, sotalol).
Clozapine	C	L'administration concomitante de ciprofloxacine à raison de 250 mg pendant 7 jours a provoqué une hausse des concentrations sériques de clozapine et de <i>N</i> -desméthylclozapine de 29 % et 31 % respectivement (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).	On recommande de surveiller l'état clinique du patient et d'ajuster adéquatement la dose de clozapine pendant un traitement concomitant par la ciprofloxacine, ainsi que peu après.
Cyclosporine	EC	Certaines quinolones, dont la ciprofloxacine, ont été associées à une hausse passagère des taux de créatinine sérique chez des patients qui recevaient de la cyclosporine en concomitance.	Il est nécessaire de suivre les concentrations sériques de créatinine (deux fois par semaine) chez ces patients.
Duloxétine	C	Des études cliniques ont montré que l'utilisation concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs du CYP1A2, tels que la fluvoxamine, peut entraîner une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> de la duloxétine. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques faisant état d'une interaction possible avec la ciprofloxacine, il faut s'attendre à ce que des effets semblables se produisent en cas d'administration concomitante de ces deux agents.	Prudence et surveillance rapprochée sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Sulfate ferreux	EC	L'administration de doses thérapeutiques orales de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après cette préparation.
Produits enrichis en calcium (y compris les aliments et les laitages)	EC	Bien que la ciprofloxacine puisse être prise avec des aliments et du lait, la consommation simultanée de produits laitiers sans autre denrée devrait être évitée, de même que celle de produits enrichis en calcium, car cela peut donner lieu à une diminution de l'absorption du médicament.	On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'une quantité importante (> 800 mg) de calcium (voir <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).
Antagonistes des	EC	Il semble que les antagonistes des	Aucun ajustement posologique n'est

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
récepteurs H <sub>2</sub> de l'histamine		récepteurs H <sub>2</sub> de l'histamine n'aient pas d'effets importants sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	requis.
Lidocaïne	EC	On a montré, chez des sujets en bonne santé, que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, substance inhibant le CYP1A2, réduit de 22 % la clairance de la lidocaïne intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.	Prudence et surveillance rapprochée sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Méthotrexate	C	La sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate peut être inhibée par l'administration concomitante de ciprofloxacine, d'où une hausse possible des taux sériques de méthotrexate, et partant, une augmentation du risque de réactions toxiques.	Les patients sous méthotrexate qui reçoivent de la ciprofloxacine en concomitance doivent être surveillés de près.
Métoclopramide	EC	Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine orale, raccourcissant de ce fait le t <sub>max</sub> . Aucun effet n'a cependant été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Cations multivalents	EC	L'absorption des quinolones, y compris celle de la ciprofloxacine, peut être gravement compromise par l'administration concomitante de produits contenant des cations multivalents, comme les antiacides à base de magnésium et d'aluminium, de même que par l'administration de chélateurs polymériques des phosphates tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, ainsi que par le sucralfate, les comprimés à croquer/tamponnés ou les formulations pédiatriques en poudre de VIDEX <sup>®</sup> (didanosine), les suppléments minéraux ou encore les produits contenant du calcium, du fer ou du zinc. Pareille interaction peut faire en sorte que les concentrations sériques ou urinaires soient considérablement inférieures aux taux souhaités.  L'administration concomitante de produits contenant des cations multivalents réduit considérablement l'absorption de la ciprofloxacine.	On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou 6 heures après l'administration de ce type de préparations.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Une augmentation du risque de stimulation du SNC et de convulsions a été signalée par suite de l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire	Prudence et surveillance rapprochée sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		non stéroïdien (le fenbufène) et d'une quinolone (l'énoxacine).	
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de l'oméprazole entraîne une légère réduction de la C <sub>max</sub> et de l'ASC de la ciprofloxacine.	Aucun ajustement posologique n'est requis.
Anticoagulants oraux	EC	L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'anticoagulants oraux (p. ex. antagonistes de la vitamine K) peut entraîner une hausse de l'effet de ces agents. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par des antibactériens, dont les quinolones. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, aussi la contribution de la ciprofloxacine à la hausse du RNI (rapport normalisé international) est-elle difficile à évaluer.	On recommande de surveiller fréquemment le RNI et/ou le temps de Quick pendant la coadministration de ciprofloxacine avec un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol) ainsi que peu de temps après.
Phénytoïne	EC	Des modifications (à la baisse ou à la hausse) des taux sériques de phénytoïne ont été observées chez des patients recevant simultanément de la ciprofloxacine et de la phénytoïne.	On recommande de surveiller le traitement par la phénytoïne et de mesurer les taux sériques de ce médicament durant l'administration conjointe de ciprofloxacine et de phénytoïne et peu après, afin d'empêcher que le patient n'ait de nouveau des convulsions en raison d'une baisse des taux de phénytoïne et afin de prévenir la survenue d'effets indésirables causés par un surdosage de phénytoïne.
Probenécide	EC	Le probénécide bloque la sécrétion de la ciprofloxacine par les tubules rénaux et entraîne donc une augmentation des taux sériques de ciprofloxacine.  L'administration orale concomitante de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) entraîne une réduction d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation d'environ 50 % de sa concentration dans la grande circulation.	Prudence et surveillance rapprochée sont recommandées chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Ropinirole	EC	Une étude clinique a montré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, substance inhibant le CYP1A2, entraîne une augmentation de la C <sub>max</sub> et de l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 % respectivement. La ciprofloxacine peut faire augmenter la toxicité générale du ropinirole.	On recommande de surveiller l'apparition d'effets indésirables liés au ropinirole et d'ajuster la dose en conséquence durant l'administration concomitante de ce médicament avec la ciprofloxacine, ainsi que peu après.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Sildénafil	EC	Chez des sujets en bonne santé, la C <sub>max</sub> et l'ASC du sildénafil ont accusé une augmentation d'environ 100 % après l'administration d'une dose orale de 50 mg en concomitance avec 500 mg de ciprofloxacine.	Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de la ciprofloxacine en association avec du sildénafil, et tenir compte des risques et des bienfaits de cette association.
Théophylline	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une hausse des concentrations sériques et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline. Cette interaction peut entraîner à son tour une augmentation du risque d'effets indésirables associés à la théophylline.  Selon des études ayant été effectuées avec de la ciprofloxacine à libération immédiate, l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline entraîne une diminution de la clairance de la théophylline, laquelle entraîne à son tour une hausse des taux sériques de théophylline et du risque d'effets indésirables, notamment pour le SNC.	S'il n'est pas possible d'éviter l'emploi concomitant, on doit surveiller les taux sériques de théophylline et ajuster la dose en conséquence.
Tizanidine	EC	Une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (hausse de la C <sub>max</sub> et de l'ASC par un facteur de 7 [4 – 21] et de 10 [6 – 24] respectivement) a été observée chez des sujets sains d'une étude clinique par suite de l'administration concomitante de ciprofloxacine. La hausse de ces paramètres s'est accompagnée d'une potentialisation des effets sédatifs et hypnotiques.	La tizanidine ne doit pas être administrée en concomitance avec la ciprofloxacine (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> ).
Zolpidem	EC	Chez des volontaires en bonne santé recevant la ciprofloxacine, l'exposition (ASC) au zolpidem a augmenté de 46 % après la prise d'une seule dose de 5 mg administrée avec une dose de 500 mg par voie orale de ciprofloxacine (300,2 ± 11,5 p/r à 438,1 ± 142,6 ng•h/mL).	L'administration concomitante avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

<sup>a</sup> Non commercialisé au Canada à l'heure actuelle

### ***Liaison aux protéines sériques***

La ciprofloxacine se lie aux protéines sériques dans une proportion de 19 % à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour donner lieu à des interactions avec d'autres médicaments se liant aux protéines.

### **Interactions médicament-aliments**

Bien que la ciprofloxacine puissent être prise avec de repas comprenant du lait, on doit éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement (apport en calcium > 800 mg), avec des produits enrichis en calcium ou avec des boissons enrichies en 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-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre la ciprofloxacine et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-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 dans les échantillons provenant de patients prenant TEVA-CIPROFLOXACIN, ce qui cause des résultats faussement négatifs.

### **Interactions médicament-mode de vie**

#### ***Aptitude à conduire ou à utiliser des machines***

En raison de ses effets sur le SNC, la ciprofloxacine, comme les autres fluoroquinolones, peut nuire à la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines, en particulier en cas de consommation concomitante d'alcool (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La détermination de la posologie doit toujours tenir compte de la nature et de la gravité de l'infection, de la sensibilité du microorganisme en cause, de l'état des mécanismes de défense du patient et de sa fonction rénale.

TEVA-CIPROFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) peut être pris avant ou après les repas, mais l'absorption est plus rapide lorsque le sujet est à jeun.

Il faut mentionner au patient de boire beaucoup de liquide et de ne pas prendre d'antiacides à base de magnésium ou d'aluminium.

La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise concomitante d'antiacides ou de suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, de sucralfate, de comprimés à croquer/tamponnés ou de formulations pédiatriques en poudre de VIDEX<sup>®</sup> (didanosine), de cations métalliques tels que le fer ou encore de

préparations multivitaminiques renfermant du zinc (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Bien que la ciprofloxacine puisse être prise avec des repas comprenant du lait, la consommation simultanée de produits laitiers sans autre denrée devrait être évitée, de même que celle de produits enrichis en calcium, car cela peut donner lieu à une diminution de l'absorption du médicament. Du reste, on recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'une quantité importante (> 800 mg) de calcium (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### *Adultes*

Le tableau II ci-dessous indique les doses recommandées de TEVA-CIPROFLOXACIN chez les adultes.

**Tableau II — Posologie recommandée de comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN (voie orale)**

Foyer infectieux	Type/Gravité	Dose unitaire	Intervalle posologique	Dose quotidienne
Voies urinaires	Légère/Modérée	250 mg	q 12 h	500 mg
	Grave/Complicquée	500 mg	q 12 h	1000 mg
Prostatite bactérienne chronique	Asymptomatique/Légère /Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg
Voies respiratoires Os et articulations Peau et tissus mous	Légère/Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg
	Grave*/Complicquée	750 mg	q 12 h	1500 mg
Diarrhée infectieuse	Légère/Modérée/Grave	500 mg	q 12 h	1000 mg
Gonorrhée génito-urinaire ou extragénitale	Non compliquée	500 mg	dose unique	500 mg
Fièvre typhoïde	Légère/Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg
Colonisation du rhinopharynx par <i>Neisseria meningitidis</i>	Porteur	750 mg	dose unique	750 mg
Sinusite aiguë	Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg

\* p. ex. pneumonie nosocomiale, ostéomyélite.

La durée moyenne du traitement est d'environ 7 à 14 jours, selon la gravité de l'infection et de la réponse clinique et bactériologique. En règle générale, le traitement doit se poursuivre pendant au moins 3 jours après la disparition des symptômes cliniques, ou encore jusqu'à ce que les cultures soient stériles. Chez les patients souffrant d'ostéomyélite, il peut être nécessaire d'administrer le médicament pendant 6 à 8 semaines au moins, voire jusqu'à 3 mois durant. Une cure de 3 à 5 jours peut être suffisante dans les cas de cystite aiguë chez la femme. En présence de diarrhée infectieuse, un traitement de cinq jours peut être suffisant. La fièvre typhoïde nécessite 14 jours de traitement. En cas de sinusite aiguë, on administrera 500 mg q 12 h pendant 10 jours et en cas de prostatite bactérienne aiguë, pendant 28 jours.

### **Populations et cas particuliers**

#### ***Insuffisance rénale***

La ciprofloxacine est principalement excrétée par le rein, mais elle est aussi métabolisée par le foie et partiellement éliminée par voie biliaire et intestinale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**). Cette voie d'élimination auxiliaire semble compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Malgré cela, on recommande quand même de modifier quelque peu la posologie, en particulier chez les patients souffrant de dysfonction rénale grave. Le tableau ci-après donne un aperçu de l'ajustement posologique recommandé pour TEVA-CIPROFLOXACIN, mais la détermination des concentrations sériques demeure la méthode la plus fiable sur laquelle se baser.

**Tableau III — Dose orale quotidienne maximale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique**

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose quotidienne orale maximale (mg)	Créatinine sérique (mg/100 mL)
31 - 60	1000	1,4 - 1,9
≤ 30	500	≥ 2,0

Les doses quotidiennes maximales ne doivent pas être dépassées si la clairance de la créatinine ou sa concentration sérique sont dans les intervalles indiqués ci-dessus.

### ***Hémodialyse***

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent qu'une faible quantité (< 10 %) de ciprofloxacine. Dans le cas des patients en hémodialyse, suivre les recommandations du tableau III. Les jours de dialyse, administrer la dose de ciprofloxacine après la séance.

Lorsque seule la concentration sérique de la créatinine est connue, la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) peut être utilisée pour obtenir la clairance de la créatinine. La concentration sérique de la créatinine doit représenter une fonction rénale à l'état d'équilibre.

Clairance de la créatinine (mL/sec) :

$$\text{Hommes : } \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Femmes : Valeur ci-dessus x 0,85

Clairance de la créatinine (mL/min) :

$$\text{Hommes : } \frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/100 mL)}}$$

Femmes : Valeur ci-dessus x 0,85

### ***Insuffisance hépatique***

Aucun ajustement posologique requis.

### ***Emploi chez les enfants***

L'innocuité et l'efficacité des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. On ne doit donc pas utiliser les comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations et cas particuliers – Enfants (< 18 ans)**).

### **Dose oubliée**

Prendre la dose habituelle dès que possible, puis poursuivre le traitement tel qu'il a été prescrit.

Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne pas prendre la dose oubliée et poursuivre le traitement de la manière habituelle. Ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. Continuer le traitement jusqu'à la fin.

## **SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Néphrotoxicité, arthralgie, myalgie et symptômes intéressant le SNC réversibles ont été signalés à la suite du surdosage aigu par voie orale. Par conséquent, outre les mesures d'urgence habituelles, on recommande de surveiller la fonction rénale, de bien hydrater le patient et enfin de lui administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, afin de réduire l'absorption de la ciprofloxacine. Les données obtenues auprès de sujets souffrant d'insuffisance rénale chronique indiquent que seule une petite quantité de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

L'administration de charbon activé le plus tôt possible après le surdosage oral peut permettre de prévenir une hausse excessive de l'exposition générale à la ciprofloxacine.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Fluoroquinolone synthétique, la ciprofloxacine est active *in vitro* contre un grand nombre de microorganismes à Gram positif et à Gram négatif. L'action bactéricide de la ciprofloxacine est due à l'inhibition de la topo-isomérase II (ADN gyrase) et de la topo-isomérase IV (deux topo-isomérases de type II), deux enzymes nécessaires à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN bactérien.

La ciprofloxacine conserve une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN par la rifampine ou l'inhibition de la synthèse des protéines par le chloramphénicol, ce qui donne à penser qu'elle pourrait posséder deux mécanismes d'action bactéricide. L'un procéderait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse des protéines.

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède un mécanisme d'action différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux agents de ces classes peuvent s'avérer sensibles à la ciprofloxacine. Réciproquement, ceux qui résistent aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux autres classes d'antimicrobien (voir **PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – MICROBIOLOGIE**). Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques appartenant aux classes susmentionnées.

## **Pharmacocinétique**

(Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**)

### ***Absorption***

La ciprofloxacine étant absorbée rapidement et en quantité importante dans le grêle (surtout), l'administration de doses uniques de 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine par voie orale donne lieu à des concentrations sériques qui culminent au bout d'une à deux heures.

La biodisponibilité absolue de la ciprofloxacine est d'environ 70 % à 80 % et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ), de même que l'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (ASC) augmentent de pair avec la dose.

### **Aliments**

Comme en témoigne l'augmentation d'environ 50 % du temps requis pour que les concentrations atteignent leur valeur maximale, la consommation d'aliments lors de la prise de la ciprofloxacine retarde l'absorption de cette dernière, mais elle n'en modifie pas la pharmacocinétique.

### ***Distribution***

La ciprofloxacine se lie peu aux protéines plasmatiques (20 % à 30 %) et, comme elle existe principalement sous forme non ionisée dans le plasma, elle peut se diffuser librement dans le compartiment extravasculaire. Le fait qu'elle possède un volume de distribution élevé (2 – 3 L/kg) indique qu'elle pénètre abondamment dans les tissus, atteignant dans ce compartiment des concentrations nettement supérieures aux concentrations sériques.

### ***Métabolisme***

Quatre métabolites ont été retrouvés en petites quantités dans l'organisme. Ces métabolites sont la deséthylènegiprofloxacine (M1), la sulfociprofloxacine (M2), l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). Les métabolites M1, M2 et M3 possèdent une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. Celle du métabolite M4, le moins abondant de tous, équivaut largement à celle de la norfloxacine.

### ***Élimination***

La majeure partie de la ciprofloxacine est excrétée sans modification aucune, à la fois par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale se situe entre 0,18 et 0,3 L/h•kg et la clairance corporelle totale, entre 0,48 et 0,60 L/h•kg. La ciprofloxacine est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'existence d'une clairance non rénale est principalement due au métabolisme ainsi qu'à la sécrétion transintestinale active de la ciprofloxacine. La voie biliaire est responsable de l'élimination de 1 % de la dose. La ciprofloxacine est présente en concentrations élevées dans la bile.

## **Populations et cas particuliers**

### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

L'âge seul ne commande pas d'ajustement de la posologie chez les personnes âgées, mais une altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation de l'exposition de cette population à la ciprofloxacine, cette dernière étant excrétée abondamment par le rein (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

### ***Insuffisance hépatique***

Aucune variation importante de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observée dans les études préliminaires menées chez des patients souffrant de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère ou modérée). Dans le cas des patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë et de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique grave) toutefois, la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a pas été entièrement élucidée. Une hausse de la fréquence de nausées, de vomissements, de céphalées et de diarrhée a été observée dans cette population de patients (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

### ***Insuffisance rénale***

La ciprofloxacine est éliminée principalement par le rein, si bien que chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, on observe une augmentation importante de l'ASC, une prolongation (d'environ deux fois) de la demi-vie d'élimination et une diminution de la clairance rénale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'être humain**).

On recommande donc d'apporter quelques modifications à la posologie employée chez ces patients, et plus particulièrement chez ceux dont le dysfonctionnement rénal est important. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent d'épurer l'organisme que d'une faible (< 10 %) quantité de ciprofloxacine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale**).

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C. Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 25 °C. Garder à l'abri de l'humidité.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Comprimés pelliculés**

TEVA-CIPROFLOXACIN à 250 mg

Chaque comprimé pelliculé rond de couleur blanche portant les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 250 » de l'autre contient l'équivalent de 250 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

TEVA-CIPROFLOXACIN à 500 mg

Chaque comprimé pelliculé en forme de capsule blanche portant les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 500 » de l'autre contient l'équivalent de 500 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

#### TEVA-CIPROFLOXACIN à 750 mg

Chaque comprimé pelliculé en forme de capsule blanche portant les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 750 » de l'autre contient l'équivalent de 750 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate. Flacons de 100, 500 et 1000 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

#### **Composition**

Cellulose microcristalline  
Chlorhydrate de ciprofloxacine  
Crospovidone  
Dioxyde de titane  
Glycolate d'amidon sodique  
Hydroxypropylcellulose  
Hypromellose  
Laurylsulfate de sodium  
Polyéthylèneglycol  
Silice colloïdale  
Stéarate de magnésium

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

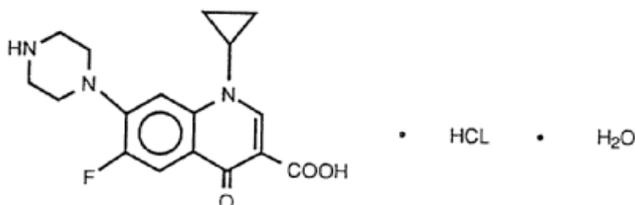
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

#### Formule développée :



**Formule moléculaire :**  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

**Masse moléculaire :** 385,82 g/mol

**Description :** Le chlorhydrate de ciprofloxacine se présente sous forme de cristaux légèrement jaunâtres à jaune pâle. Il est entièrement soluble dans l'eau, légèrement dans l'acide acétique et le méthanol et très légèrement dans l'alcool absolu. Pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'hexane et le chlorure de méthylène. Son pH se situe entre 3,0 et 4,5.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine à 500 mg — TEVA-CIPROFLOXACIN et CIPRO<sup>®</sup> — mesurés au cours d'une étude de biodisponibilité croisée à deux variables indépendantes menée chez des sujets ayant reçu une dose unique des médicaments alors qu'ils étaient à jeun.

**Tableau IV – DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE**

Comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN (1 × 500 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètres	TEVA- CIPROFLOXACIN	Cipro <sup>®**</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	7081 7225 (20)	6778 6885 (18)	104	98,0 % – 111,4 %
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	7529 7688 (21)	7189 7301 (18)	105	98,5 % – 111,4 %
C <sub>max</sub> (ng•mL)	1776 1800 (17)	1722 1755 (20)	103	96,3 % – 110,4 %
t <sub>max</sub> * (h)	1,14 (0,35)	1,12 (0,44)	—	—
t <sub>1/2</sub> * (h)	3,9 (0,6)	3,8 (0,5)	—	—

\* Les paramètres t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

\*\*Les comprimés Cipro<sup>®</sup> à 500 mg (Miles Canada Inc., Canada) ont été achetés au Canada.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

#### *Effets sur la libération d'histamine*

L'administration de doses uniques de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine par voie intraveineuse à 9 chiens anesthésiés (avec 25 mg/kg i.v. de thiopental sodique, suivi d'une perfusion continue d'un mélange de 0,04 mg/kg/h de fentanyl et de 0,25 mg/kg/h de déhydrobenzperidol) a entraîné des modifications circulatoires semblables à celles que cause la libération d'histamine, à savoir : réduction de la pression sanguine, du débit cardiaque et de la vitesse d'augmentation maximale de la pression dans le ventricule gauche ( $dp/dt_{max}$ ) et augmentation de la fréquence cardiaque. L'administration simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilmamine par voie i.v. a contrecarré cet effet de libération d'histamine. Aucun signe de libération d'histamine n'a été observé chez les animaux conscients.

Des expériences menées *in vitro* sur des mastocytes isolés de rat ont également indiqué que la ciprofloxacine, en concentrations de 0,1 à 100 mg/L, entraîne un effet de libération d'histamine.

#### *Effets bronchodilatateurs*

On a testé les effets de la ciprofloxacine sur la trachée isolée du cochon d'Inde, à la concentration de 0,0001 à 10 mg/mL. La ciprofloxacine a produit une relaxation légère, mais significative du muscle lisse des voies respiratoires, effet qui par ailleurs dépendait de la dose administrée. Elle n'a cependant aucun effet à ces doses sur la contraction induite par la leucotriène D4 ou l'histamine.

#### *Effets sur le SNC*

De la ciprofloxacine a été administrée à raison de 0, 10, 20 et 100 mg/kg *p.o.* à 4 groupes de 1 chat chacun sous anesthésie au chloralose-uréthane. Aucun effet n'a été observé sur la transmission neuromusculaire, le réflexe de flexion ou la pression sanguine.

#### *Effets gastro-intestinaux*

De la ciprofloxacine a été administrée à raison de 0, 10, 30 et 100 mg/kg *p.o.* à 4 groupes de 20 souris chacun, 40 minutes avant l'administration d'une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet n'a été observé sur la durée du transit intestinal du charbon. Par ailleurs, aucune lésion gastrique n'a été observée chez les animaux, sacrifiés 5 heures après l'administration de doses de 0, 30 ou 100 mg/kg à 3 groupes de 20 rats chacun.

L'administration de 0, 10 et 100 mg/kg ciprofloxacine par voie intraduodénale à 3 groupes de 8 rats chacun n'a produit aucune augmentation de la sécrétion basale d'acide gastrique.

#### *Effets sur la glycémie et les triglycérides sériques*

On a administré de la ciprofloxacine à raison de 0, 3, 10 et 30 mg/kg par injection intraveineuse à 4 groupes de 6 rats à jeun chacun. Une augmentation légère (par rapport au groupe témoin), mais significative de la glycémie a été observée 60 et 240 minutes à la suite de ce traitement chez les

animaux ayant reçu les doses de 3 et 10 mg/kg respectivement, mais non chez ceux ayant reçu la dose de 30 mg/kg.

Soixante minutes après le traitement, tous les groupes d'animaux présentaient une réduction légère mais significative des triglycérides sériques, cependant cet effet n'était pas relié à la dose. Les taux de triglycérides des animaux ayant reçu 30 mg/kg étaient légèrement élevés 120 minutes après le traitement.

## **Pharmacologie chez l'être humain**

### ***Pharmacocinétique***

Par rapport à l'administration par voie i.v., la biodisponibilité relative des comprimés oraux de ciprofloxacine est de 70 % à 80 %.

Une absorption gastro-intestinale rapide et complète a été observée à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine à des groupes de 3 volontaires masculins en bonne santé (âge :  $22,8 \pm 3,5$  ans ; poids :  $68,5 \pm 9,4$  kg).

Les concentrations sériques maximales ( $C_{\max}$ ) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes 1 à 2 heures après l'administration par voie orale. La surface totale sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps a également augmenté en fonction de la dose. Douze heures après l'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 750 mg, la concentration moyenne sérique était respectivement de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L. La demi-vie d'élimination sérique ( $t_{1/2}$ ) se situait entre 4 et 6 heures (voir le tableau V et la figure 1).

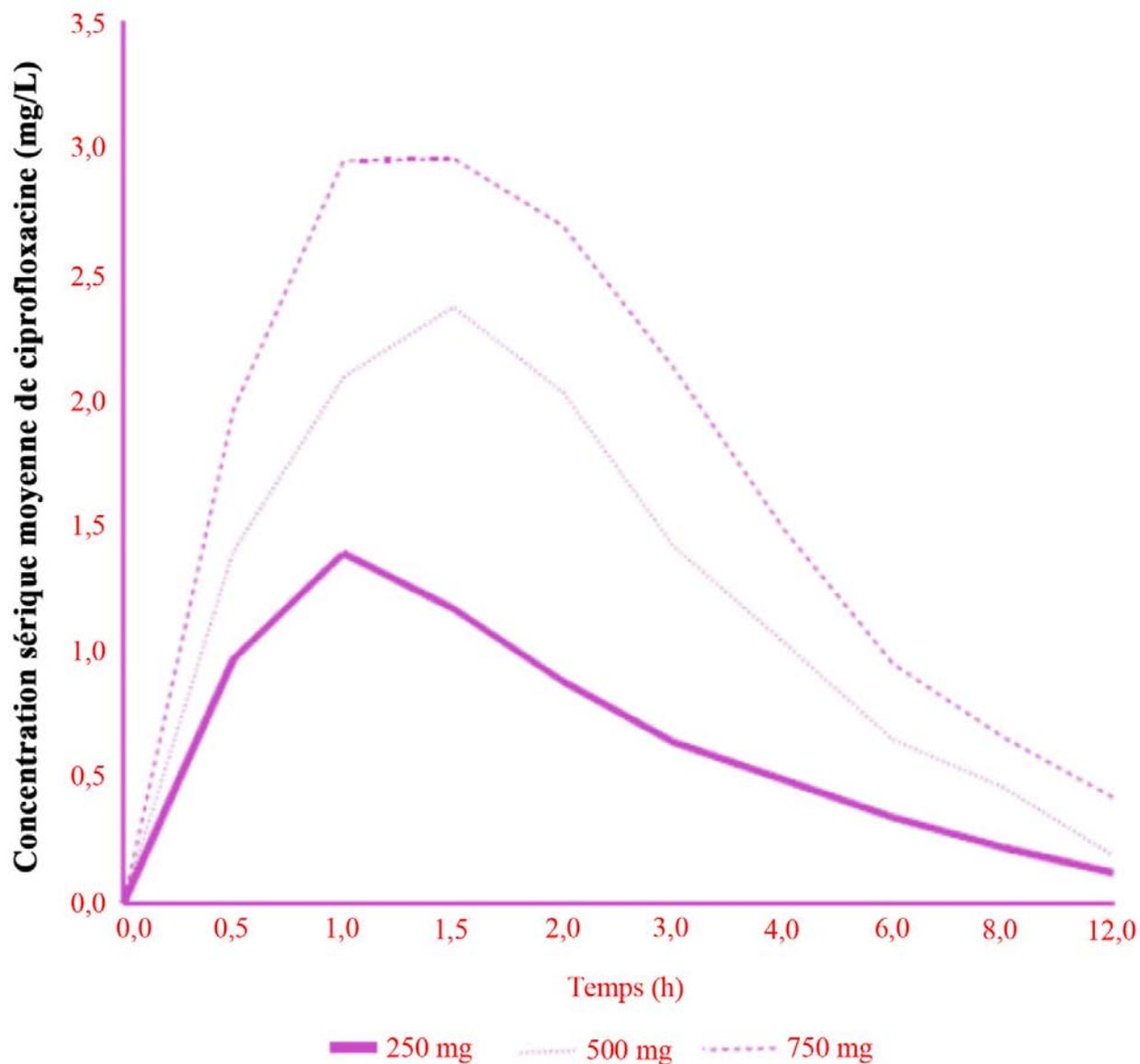
**Tableau V — Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine mesurés à la suite de doses orales uniques à des volontaires en bonne santé**

<b>Dose</b>	<b>250 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>750 mg</b>
$C_{\max}$ (mg/L)	1,42	2,60	3,41
$t_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
ASC <sub>0-∞</sub> (mg•h/L)	5,43	10,60	15,03
$t_{\max}$ (h)	1,11	1,11	1,56

Des résultats semblables ont été obtenus à la suite de l'administration de doses multiples aux 12 heures pendant 7 jours (voir le tableau VI).

**Tableau VI — Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'équilibre chez des volontaires sains.**

<b>Schéma posologique</b>	<b>ASC<sub>0-12</sub> (mg•h/L)</b>	<b><math>C_{\max}</math> (mg/L)</b>	<b><math>t_{\max}</math> (h)</b>
Ciprofloxacine 500 mg p.o. q 12 h	13,7	2,97	1,23



**Figure 1. Concentration sérique moyenne de ciprofloxacine après l'administration de doses orales uniques.**

### ***Métabolisme et excrétion***

La ciprofloxacine est excrétée en grande partie telle quelle par le rein et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. De petites concentrations de 4 métabolites ont été signalées. Ce sont la déséthylènciprofloxacine (M<sub>1</sub>) (1,8 %), la sulfociprofloxacine (M<sub>2</sub>) (5,0 %), l'oxociprofloxacine (M<sub>3</sub>) (9,6 %) et la formylciprofloxacine (M<sub>4</sub>) (0,1 %).

Environ 94 % de la dose a été récupérée dans les urines et les fèces des cinq jours suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de 259 mg de ciprofloxacine marquée au <sup>14</sup>C à 6 volontaires mâles en bonne santé (âge : 25,0 ± 1,46 ans ; poids : 70,0 ± 3,39 kg). La radioactivité s'est principalement retrouvée dans les urines (55,4 %). Dans l'urine comme dans les fèces, c'est la ciprofloxacine inchangée qui était à l'origine de la plus grande partie de la

radioactivité mesurée (45 % et 25 % de la dose respectivement). L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les métabolites était de 18,8 %.

Le tableau VII présente les données de collecte d'urine provenant d'un autre essai où des sujets en santé se sont vus administrer une dose unique de ciprofloxacine sous forme de comprimé (voir le tableau VII).

**Tableau VII — Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

Heures après l'administration d'une dose unique				
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
<b>Concentration urinaire en mg/L (± É.T.)</b>				
250 mg <i>per os</i>	205 (± 89)	163 (±145)	101(±65)	32 (±28)
500 mg <i>per os</i>	255 (± 204)	358 (±206)	117 (±86)	26 (±10)
750 mg <i>per os</i>	243 (± 143)	593 (±526)	169 (±131)	55 (±36)
<b>Quantité excrétée en mg (± É.T.)</b>				
dose de 250 mg	54,38 (± 36,22)	26,79 (±11,78)	22,84 (±6,79)	8,90 (±4,25)
dose de 500 mg	64,51 (± 25,06)	47,37 (±15,65)	39,54 (±11,17)	15,52 (±5,39)
dose de 750 mg	68,90 (± 41,85)	72,43 (±33,13)	61,07 (±21,68)	28,11(±7,64)

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de 107 mg de ciprofloxacine radiomarquée au <sup>14</sup>C à six hommes en bonne santé (âge : 23,7 ± 1,89 ans, poids : 80,2 ± 3,45 kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été recouvrée dans les fèces, suggérant que l'extraction hépatique et l'excrétion biliaire constituent une voie de clairance extrarénale pour la ciprofloxacine. L'excrétion biliaire de la ciprofloxacine a été directement mise en évidence chez douze (12) patients (âgés 28-58 ans) avec un drain de Kehr. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été observée 4 heures après l'administration, par voie orale, d'une dose unique de 500 mg de ciprofloxacine.

### **Concentrations tissulaires**

À partir des données pharmacocinétiques mesurées après administration de doses orales, une étude a estimé que le volume de distribution apparent ( $V_d$ ) de la ciprofloxacine est d'environ 3,5 L/kg, ce qui donne à penser que cet agent pénètre abondamment dans les tissus.

La distribution de la ciprofloxacine s'est avérée rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses intraveineuses uniques et multiples. En ajustant le profil sérique selon un modèle à deux compartiments, on obtient une phase de distribution avec une demi-vie de 0,2 à 0,4 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{deq}$ ) et le  $V_{dair}$  étaient, respectivement de 1,7 et de 2,7 L/kg. Le volume du compartiment central était entre 0,16 et 0,63 L/kg, ce qui représente approximativement le volume total de l'eau extracellulaire.

Des doses uniques de 100, 150, et 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse à neuf volontaires en bonne santé afin de déterminer les paramètres d'excrétion et

de distribution de la ciprofloxacine après l'administration intraveineuse et pour évaluer l'effet de l'ampleur de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques.

Une analyse avec un modèle pharmacocinétique à trois compartiments a quantifié les portées approximatives et la cinétique de la distribution en deux compartiments périphériques : un compartiment (V2) à équilibre rapide avec un important taux de clairance intercompartimentale, expliquant la chute rapide des concentrations sériques de ciprofloxacine après la perfusion du médicament; et un deuxième compartiment avec tissu à équilibre lent et une clairance intercompartimentale relativement lente. Voilà qui contribuerait à la demi-vie terminale prolongée (4 à 5 heures) de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Les résultats de cette étude étaient les suivants : On a constaté que le volume de distribution en équilibre dynamique (Vdss) était de 2,0 à 2,9 L/kg. Les volumes mesurés dans chaque compartiment ont été les suivants : compartiment central : 0,2 à 0,4 L/kg; compartiment périphérique V2 : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique V3 : 1,2 à 1,6 L/kg.

Le tableau VIII résume les données sur la pénétration tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'homme.

**Tableau VIII — Distribution de la ciprofloxacine dans les tissus/liquides chez l'homme**

Tissu/Liquide	Patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration de pointe (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg L)	Temps écoulé après l'administration (h)
Fluide d'ampoules	6	500 mg po	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 - 6
Os	4	750 mg po	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 - 4
Tissus gynécologiques	18	500 mg po	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 - 4
Tissu prostatique	1	500 mg po	3,76	1,84	2,5
Muscles	4	250 mg po	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 - 4
Sécrétions nasales	20	500 mg po	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 - 3
Tissus bronchiques	10	200 mg IV	3,94 ± 2,56	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg IV	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5
Ovaire	18	100 mg IV	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5

### *Populations et cas particuliers*

#### **Vieillessement**

La C<sub>max</sub> et l'ASC sériques de la ciprofloxacine étaient significativement plus élevées après l'administration d'une dose orale unique de 250 mg à 4 femmes et 6 hommes âgés (âge : 67 ± 4 ans ; poids : 65 ± 6 kg) jouissant d'une fonction rénale normale pour leur âge qu'après l'administration à 10 jeunes hommes (âge : 24 ± 3 ans ; poids : 72 ± 9 kg). Le temps requis pour atteindre les concentrations sériques de pointe, la demi-vie d'élimination globale et la quantité de ciprofloxacine récupérée dans les urines étaient semblables dans les deux groupes d'âges.

**Tableau IX — Pharmacocinétique de la ciprofloxacine chez les personnes âgées et chez de jeunes volontaires en bonne santé après l’administration orale d’un seul comprimé de 250 mg**

Paramètre	Personnes âgées en bonne santé (moyenne ± ÉT)	Jeunes volontaires en bonne santé (moyenne ± ÉT)
C <sub>max</sub> (mg/L)	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,4
t <sub>max</sub> (h)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1
t <sub>1/2</sub> (h)	3,7 ± 0,9	3,3 ± 0,6
ASC <sub>totale</sub> (mg•h/L)	7,25 ± 2,45	5,29 ± 1,21
Dose récupérée dans les urines après 24 heures (%)	43	43

### Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est principalement excrétée par le rein, mais elle est aussi métabolisée par le foie et partiellement éliminée par voie biliaire et intestinale. Cette voie d’élimination auxiliaire semble compenser la réduction de l’excrétion rénale chez les patients souffrant d’insuffisance rénale. Malgré cela, on recommande quand même de modifier quelque peu la posologie, en particulier chez les patients souffrant de dysfonction rénale grave.

La pharmacocinétique d’une dose orale unique de 250 mg de ciprofloxacine a été comparée chez 6 patients (5 hommes et 1 femme de 51 ± 9 ans) jouissant d’une fonction rénale normale (voir Groupe I, dans le tableau X), 6 patients (3 hommes et 3 femmes de 63 ± 6 ans) souffrant d’insuffisance rénale (voir Groupe II, dans le tableau X) et 5 patients (2 hommes et 3 femmes de 63 ± 6 ans) souffrant d’insuffisance rénale terminale et traités par hémodialyse (voir Groupe III, dans le tableau X). Une importante augmentation de l’ASC a été observée chez les patients souffrant d’insuffisance rénale, de même qu’une prolongation de la demi-vie d’élimination (d’environ le double) et une diminution de la clairance rénale.

L’hémodialyse n’a entraîné qu’une diminution minimale des concentrations plasmatiques. Compte tenu des concentrations retrouvées dans le dialysat, on peut estimer que moins de 2 % de la dose est éliminée par dialyse en 4 heures, ce qui est inférieur à la quantité éliminée dans les urines en 24 heures chez les patients du Groupe II (voir le tableau X).

**Tableau X — Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l’administration d’une dose orale unique de 250 mg à des volontaires sains et à des patients souffrant d’insuffisance rénale**

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/s/1,73 m <sup>2</sup> ) (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Paramètre					
		C <sub>max</sub> (mg/L)	t <sub>max</sub> (h)	Demi-vie (h)	ASC <sub>totale</sub> (mg•h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	Pourcentage de la dose récupéré dans les urines de 0 à 24 h
I	> 1.0 (> 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	< 0,33 (< 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 (hémodialyse)	2,07 (± 0,23)	1,6 (± 0,2)	5,8 (± 0,9)	15,87 (± 2,0)		

### **Insuffisance hépatique**

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été déterminés dans le cadre d'une étude menée chez 7 patients souffrant de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère ou modérée) et chez des volontaires en bonne santé. Chacun des sujets a reçu au total neuf doses de 750 mg administrées aux 12 heures, suivies d'une semaine de repos thérapeutique et enfin d'une perfusion intraveineuse de 200 mg de ciprofloxacine pendant 30 minutes. Aucune différence n'a été observée entre les malades et les volontaires sains eu égard à la pharmacocinétique de la ciprofloxacine.

## **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), deux enzymes qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

### **Résistance au médicament**

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède un mécanisme d'action différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux agents de ces classes peuvent s'avérer sensibles à la ciprofloxacine et aux autres fluoroquinolones. Il n'existe pas de résistance croisée connue entre la ciprofloxacine et les antibactériens appartenant aux classes mentionnées ci-dessus. *In vitro*, la résistance à la ciprofloxacine se développe lentement, après plusieurs étapes de mutation. La résistance à la ciprofloxacine en raison de mutations spontanées survient à une fréquence générale se situant entre  $<10^{-9}$  et  $1 \times 10^{-6}$ .

### ***Activité in vitro et in vivo***

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes à Gram positif et à Gram négatif. La ciprofloxacine est légèrement moins active quand l'épreuve est effectuée à un pH acide. La taille 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 montré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques.

### **Microorganismes aérobies à Gram positif**

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

*Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement)

*Staphylococcus epidermidis* (souches sensibles à la méthicilline seulement)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

### **Microorganismes aérobie à Gram négatif**

*Campylobacter jejuni*

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Hæmophilus influenzae*

*Hæmophilus parainfluenzæ*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Neisseria gonorrhœa*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas æruginosa*

*Salmonella typhi*

*Serratia marcescens*

*Shigella boydii*

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

Les données suivantes, provenant d'essais *in vitro*, sont disponibles, **mais leur portée clinique demeure inconnue.**

La ciprofloxacine présente des concentrations minimales inhibitrices (MCI) *in vitro* de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches de microorganismes ci-dessous, cependant l'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement d'infections patentes provoquées par ces microorganismes n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques appropriés et bien contrôlés.

### **Microorganismes aérobie à Gram positif**

*Staphylococcus hæmolyticus*

*Staphylococcus hominis*

### **Microorganismes aérobie à Gram négatif**

*Acinetobacter iwoffii*

*Æromonas hydrophila*

*Edwardsiella tarda*

*Enterobacter ærogenes*

*Legionella pneumophila*

*Pasteurella multocida*

*Salmonella enteritidis*

*Vibrio cholerae*

*Vibrio parahæmolyticus*

*Vibrio vulnificus*

*Yersinia enterocolitica*

La plupart des souches de *Burkholderia cepacia* et certaines des souches de *Stenotrophomonas maltophilia* sont résistantes à la ciprofloxacine tout comme la majorité des bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*.

### **Épreuves de sensibilité**

**Technique des dilutions :** La détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) repose sur l'utilisation d'une méthode quantitative. La valeur ainsi obtenue renseigne sur la sensibilité des bactéries aux antibiotiques. La CMI doit être déterminée à l'aide d'une technique standardisée, p. ex. une méthode de dilution (1) (ou une méthode équivalente) en milieu liquide ou sur gélose, à partir de concentrations standardisées d'un inoculum et de poudre de

ciprofloxacine. Les valeurs obtenues doivent être interprétées selon les critères présentés dans le tableau XI.

**Technique de diffusion :** Les méthodes quantitatives basées sur la mesure du diamètre d'une zone d'inhibition fournissent elles aussi une estimation reproductible de la sensibilité des microorganismes aux antimicrobiens. L'une de ces techniques standardisées (2) requiert l'emploi d'un inoculum standardisé et de disques de papier imprégnés de 5 µg de ciprofloxacine, afin de vérifier la sensibilité des microorganismes.

Les résultats d'un antibiogramme standard à disque unique de 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés dans le tableau XI. Pour interpréter les résultats, une corrélation doit être établie entre le diamètre de la zone d'inhibition et la CMI pour la ciprofloxacine.

**Tableau XI — Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine**

Espèces	CMI (µg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
Espèces de <i>Staphylococcus</i> sensibles à la méthicilline	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥ 21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤ 1 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥ 21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 1 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	≥ 4 <sup>c</sup>	≥ 21 <sup>d</sup>	16-20 <sup>d</sup>	≤ 15 <sup>d</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 <sup>e</sup>	0,12 - 0,5 <sup>e</sup>	≥ 1 <sup>c</sup>	≥ 41 <sup>f</sup>	28-40 <sup>f</sup>	≤ 27 <sup>f</sup>

Abréviations : I = Intermédiaire; CMI = concentration minimale inhibitrice; µg = microgramme; mL = millilitre; mm = millimètre; R = Résistant; S = Sensible

<sup>a</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement aux épreuves de sensibilité par la technique de microdilution en milieu liquide (bouillon) avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* à l'aide du milieu HMT (*Haemophilus Test Medium*) (1).

<sup>b</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux tests avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectués à l'aide du milieu HMT (*Haemophilus Test Medium*) (2).

<sup>c</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement aux épreuves de sensibilité par la technique microdilution en milieu liquide (bouillon) avec des streptocoques dans un bouillon Mueller-Hinton à teneur ajustée en cations, avec 2 % - 5 % de sang hémolysé de cheval.

<sup>d</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux tests effectués pour les streptocoques à l'aide d'une base de gélose Mueller-Hinton avec supplément de 5 % de sang de mouton et incubation dans 5 % de CO<sub>2</sub>.

<sup>e</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement à la méthode de dilution en milieu gélosé avec de la gélose GC enrichie de 1 % de supplément de croissance défini.

<sup>f</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux méthodes de diffusion en milieu gélosé avec de la gélose GC enrichie de 1 % de supplément de croissance défini.

<sup>g</sup> L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes nous empêche de définir tout résultat autrement que par le terme « sensible ». Les souches dont les résultats de CMI suggèrent la « non sensibilité » devraient être soumises à un laboratoire de référence pour des tests plus approfondis.

Si le résultat indique que la souche est sensible, cela signifie qu'il y a de fortes chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Un résultat indiquant une sensibilité « intermédiaire » doit être jugé équivoque et commande la reprise de l'épreuve si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à un autre antibiotique utilisable en clinique. L'obtention d'un tel résultat signifie que l'antibiotique peut être employé s'il est

possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. La catégorie « intermédiaire » constitue également une zone tampon qui empêche certains facteurs techniques mineurs non contrôlables de donner lieu à de graves erreurs d'interprétation. Si le résultat indique que la souche est résistante, cela signifie qu'il y a peu de chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Il faut alors considérer le recours à un autre traitement.

**Contrôle de la qualité :** Une souche de microorganismes témoins doit être utilisée pour contrôler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec la technique des dilutions, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés dans le tableau XII. Dans le cas de la technique de diffusion avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine, le diamètre des zones d'inhibition devrait correspondre aux valeurs présentées dans le tableau XII.

**Tableau XII — Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité**

Souche	Plage des CMI (µg/mL)	Diamètre de la zone (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 – 2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 – 0,015	30 – 40
<i>Hæmophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,004 – 0,03 <sup>a</sup>	34 – 42 <sup>d</sup>
<i>Pseudomonas æruginosa</i> ATCC 27853	0,25 – 1	25 – 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 – 0,5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	22 – 30
<i>Neisseria gonorrhæa</i> ATCC 49226	0,001 – 0,008 <sup>b</sup>	48 – 58 <sup>e</sup>
<i>C. jejuni</i> ATCC 33560	0,06 – 0,25 <sup>d</sup> et 0,03 – 0,12 <sup>c</sup>	-

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

a Cette plage ne s'applique que dans le cas de *H. influenzae* ATCC 49247 testé par la méthode de microdilution en bouillon dans un milieu de culture HTM. (1)

b *N. gonorrhæa* ATCC 49226 testé par la méthode de dilution en milieu gélosé avec de la gélose GC contenant 1 % de supplément de croissance défini, incubé à 35 °C-37 °C pendant 20-24 heures dans une atmosphère contenant 5 % de CO<sub>2</sub>.(2)

c *C. jejuni* ATCC 33560 testé par la méthode de microdilution en bouillon de Mueller Hinton ajusté en cations contenant 2,5 % à 5 % de sang hémolysé de cheval, incubé dans une atmosphère microaérophile à 36 °C-37 °C pendant 48 heures et à 42 °C pendant 24 heures, respectivement.

d Ces valeurs limites ne sont applicables que pour *H. influenzae* ATCC 49247 testé avec le milieu de culture HTM. (2)

e Ces valeurs limites ne sont applicables que pour les tests effectués avec *N. gonorrhæa* ATCC 49226 par la méthode de diffusion sur disques en milieu gélosé avec de la gélose GC enrichie de 1 % de supplément de croissance défini.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

<u>Animal</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL<sub>50</sub> approximative (mg/kg)</u>
Souris	orale	5000
Rat	orale	5000
Lapin	orale	2500
Souris	intraveineuse	290
Rat	intraveineuse	145
Lapin	intraveineuse	125
Chien	intraveineuse	250

### Toxicité chronique

#### *Études de 4 semaines sur la tolérabilité subaiguë*

Administration par voie orale : Des doses allant jusqu'à 100 mg/kg inclusivement ont été tolérées par les rats et n'ont entraîné aucune lésion. Des réactions pseudo-allergiques dues à la libération d'histamine ont été observées chez le chien.

Administration par voie parentérale : Des cristaux contenant de la ciprofloxacine ont été observés dans les sédiments urinaires des animaux des groupes ayant reçu la dose la plus élevée (rats : 80 mg/kg ; singes : 30 mg/kg). Des altérations de tubes rénaux individuels ont également été observées, conséquence de réactions typiques à des corps étrangers dues à la formation de précipités pseudocristallins. Ces altérations sont considérées comme étant une réaction inflammatoire secondaire à un corps étranger, causées par la formation d'un complexe cristallin ayant précipité dans les tubes rénaux distaux.

#### *Études de 3 mois sur la tolérabilité subchronique*

Administration par voie orale : Toutes les doses allant jusqu'à 500 mg/kg inclusivement ont été tolérées par les rats et n'ont entraîné aucune lésion. Cristallurie et altération des tubes rénaux ont été observées chez des singes ayant reçu la dose la plus élevée (135 mg/kg).

Administration par voie parentérale : Bien que les altérations observées dans les tubes rénaux des rats fussent dans certains cas très légères, on en a décelé dans tous les groupes posologiques. Chez le singe, seuls les animaux du groupe à posologie élevée (18 mg/kg) en ont présenté, lesquelles étaient associées à une légère réduction de la numération érythrocytaire et de l'hémoglobine.

#### *Études de 6 mois sur la tolérabilité chronique*

Administration par voie orale : Des doses allant jusqu'à 500 mg/kg et 30 mg/kg inclusivement ont été tolérées par les rats et les singes respectivement, et n'ont entraîné aucune lésion. Ici aussi des altérations des tubes rénaux distaux ont été observées, chez certains rats du groupe ayant reçu la dose la plus élevée (90 mg/kg).

Administration par voie parentérale : Une légère hausse des concentrations d'urée et de créatinine a été observé chez les singes ayant reçu la dose la plus élevée (20 mg/kg), de même que des altérations des tubes rénaux distaux.

### **Pouvoir carcinogène**

Quelle que fût la dose administrée, aucun signe de potentiel carcinogène n'a été observé dans les études menées chez la souris (21 mois) et le rat (24 mois) à des doses allant jusqu'à environ 1000 mg/kg/j chez les premières et jusqu'à 125 mg/kg/j (puis jusqu'à 250 mg/kg/j après 22 semaines) chez les seconds.

### **Effets toxiques sur la reproduction**

Études sur la fécondité chez le rat : La ciprofloxacine n'a pas eu d'effet nuisible sur la fécondité des animaux, non plus que sur le développement intra-utérin et postnatal des petits ou la fécondité de la génération F<sub>1</sub>.

### ***Études sur le pouvoir embryotoxique***

Ces études n'ont fait ressortir aucun effet embryotoxique ou tératogène de la ciprofloxacine.

### ***Effets sur le développement périnatal et postnatal des ratons***

La ciprofloxacine n'a exercé aucun effet décelable sur ces deux paramètres. Les examens histologiques pratiqués à la fin de l'élevage n'ont mis en lumière aucun signe de lésions articulaires chez les petits.

### **Pouvoir mutagène**

Le pouvoir mutagène de la ciprofloxacine a été examiné à l'aide de huit tests *in vitro*, dont les résultats figurent ci-dessous.

*Salmonella* : Test sur microsomes (négatif)

*E. coli* : Essai de réparation de l'ADN (négatif)

Mutation directes sur cellules de lymphome de souris (positif)

Test au locus HGPRT sur cellules V79 du hamster chinois (négatif)

Essai de transformation sur cellules embryonnaires du hamster syrien (négatif)

*Saccharomyces cerevisiae* : Essai de mutations ponctuelles (négatif)

Essai de croisements mitotiques et de conservation des gènes (négatif)

Essai de réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rat en culture primaire (LIDS) (positif)

Deux de ces huit tests se sont révélés positifs, mais les quatre tests *in vivo* suivants ont donné des résultats négatifs :

Essai de réparation de l'ADN dans des hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Test sur cellules de moelle osseuse du hamster chinois

## **Études spéciales sur la tolérabilité**

On sait de par certaines études comparatives menées chez l'animal avec des inhibiteurs de la gyrase d'ancienne et de nouvelle génération, que cette classe de substances produit des lésions caractéristiques. Ainsi peut-on s'attendre à observer des lésions rénales et oculaires, ainsi que des lésions cartilagineuses des articulations portantes chez les animaux immatures.

### ***Tolérabilité rénale***

La cristallisation observée dans les études menées chez les animaux se produit essentiellement à des valeurs de pH que l'on ne rencontre pas chez l'être humain.

Il y a moins de risque que des cristaux de ciprofloxacine précipitent si la perfusion est lente plutôt que rapide.

La précipitation de cristaux dans les tubes rénaux n'entraîne pas automatiquement ni immédiatement de lésions rénales. En effet, les lésions rénales observées dans les études menées chez l'animal ne sont apparues qu'après l'administration de fortes doses, lesquelles ont également produit une cristallurie consécutive importante. Par exemple, même si l'administration de doses élevées a systématiquement causé de la cristallurie, celles-ci ont été bien tolérées sur une période de 6 mois et n'ont entraîné ni lésion, ni réaction à un corps étranger au sien de tubes distaux isolés.

On n'a pas observé de lésions rénales sans cristallurie concomitante. Par conséquent, les lésions rénales observées dans les études animales ne doivent pas être considérées comme le résultat d'un effet toxique primaire de la ciprofloxacine sur le tissu rénal, mais plutôt comme le résultat d'une réaction inflammatoire secondaire typique en réponse à un corps étranger due à la précipitation d'un complexe cristallin de ciprofloxacine, de magnésium et de protéines.

### ***Études sur la tolérabilité articulaire***

De même que dans le cas d'autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine est connue pour causer des lésions aux articulations portantes de grande dimension chez les animaux immatures.

L'ampleur des lésions du cartilage varie en fonction de l'âge et de l'espèce, de même que de la dose; les lésions peuvent être réduites en éliminant la charge imposée aux articulations en cause. Aucun signe de lésions cartilagineuses n'a été observé dans les études menées chez des animaux adultes (rats, chiens).

### ***Étude sur la tolérabilité rétinienne***

La ciprofloxacine se lie aux structures contenant de la mélanine, notamment à la rétine. Les effets potentiels de la ciprofloxacine sur la rétine ont été évalués chez diverses espèces d'animaux pigmentés. Le traitement par la ciprofloxacine n'a pas eu d'effet sur la morphologie de la rétine des animaux, non plus que sur l'électrorétinogramme.

## 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. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. J Antimicrob Chemother 1986;18(5):644-645.
4. 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):754-762.
5. Auckenthaler R, Michea-Hamzehpour M, Pechere JC. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. J Antimicrob Chemother 1986 Apr;17 Suppl.B:29-39.
6. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, et al. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5-microgram disks. J Clin Microbiol 1985 Jun;21(6):880-883.
7. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. Eur J Clin Microbiol 1983 Apr;2(2):111-115.
8. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Stark JM, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly. Respiration 1987;51(4):292-295.
9. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen Excerpta Medica, Amsterdam, 1985.
10. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. Document M45-A2. Second Edition ed. CLSI, Wayne, PA.2010.
11. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1983 Nov;24(5):784-786.
12. Fass RJ. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1986 Nov; 18 Suppl.D:153-157.

13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 Feb;31(2):148-150.
14. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):202-207.
15. Fong IW, Ledbetter WH, Vandembroucke AC, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 Mar;29(3):405-408.
16. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PH, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents and Chemother* 1987 May;31(5):709-712.
17. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinou C, Stefanou J, Daphnis E, Daikos GK. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986 Apr;5(2):232-235.
18. 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):633-637.
19. Greenberg RN, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ, Bollinger MR, et al. Treatment of bone, joint and soft-tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 Feb;31(2):151-155.
20. Greenberg RN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM, Bollinger M, et al. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987 Apr;82 (4A):266-269.
21. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. *Thorax.* 1988 Sep;43(9):715-9.
22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987(2031):1040.
23. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G, Bigonnesse P, et al. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 Aug;30(2):260-266.
24. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985 Mar;27(3):350-352.
25. Licitra CM, Brooks RG, Sieger BE. Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 May;31(5):805-807.

26. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazquez CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987 Apr 27;82 (4A):220-223.
27. Raouf S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987 Apr 27;82 (4A):115-118.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35(Suppl):61
29. 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.
30. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. *Excerpta Medica*, Amsterdam. In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985-1986.
31. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986 Nov;18.Suppl. D:21-29.
32. 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.
33. 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.
34. Comparaison de la biodisponibilité des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN à 500 mg avec celle des comprimés Cipro<sup>®</sup> à 500 mg chez des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.
35. Monographie de produit de Cipro<sup>®</sup>, Cipro<sup>®</sup> en suspension buvable, Bayer Inc. Numéro de contrôle : 208894 ; date de révision : 11 décembre 2017.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION  
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrTEVA-CIPROFLOXACIN**

Comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine, USP

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser TEVA-CIPROFLOXACIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre trouble médical avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur TEVA-CIPROFLOXACIN.

**Mises en garde et précautions importantes**

- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que TEVA-CIPROFLOXACIN sont associés à des réactions indésirables invalidantes et possiblement persistantes telles que :
  - inflammation d'un tendon (tendinite), rupture d'un tendon;
  - lésions aux nerfs (neuropathie périphérique);
  - troubles du cerveau tels que :
    - crises d'épilepsie
    - dépression nerveuse
    - confusion
    - autres symptômes
- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que TEVA-CIPROFLOXACIN :
  - ont allongé les battements du cœur (allongement de l'espace Q-T).
  - ont entraîné des réactions allergiques graves, y compris la mort.
  - peuvent être associés à un risque accru de tendinite (inflammation d'un tendon).
  - peuvent aggraver la myasthénie grave (un trouble musculaire).
  - peuvent causer une crise épileptique et une dépression nerveuse. Si vous souffrez d'un trouble du cerveau ou de la colonne vertébrale (p. ex. épilepsie), dites-le à votre médecin.
  - peuvent causer des lésions hépatiques qui peuvent être mortelles.
- Pour plus d'information et connaître les autres symptômes :
  - Voir la section « Avant de prendre TEVA-CIPROFLOXACIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage... »
  - Voir la section « Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-CIPROFLOXACIN? »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si TEVA-CIPROFLOXACIN vous convient.

**À quoi sert TEVA-CIPROFLOXACIN?**

TEVA-CIPROFLOXACIN est utilisé pour le traitement des infections bactériennes.

Les antibactériens tels que TEVA-CIPROFLOXACIN sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre les directives à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée d'TEVA-CIPROFLOXACIN pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par ces médicaments (résistance). Cela signifie que TEVA-CIPROFLOXACIN pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir.

### **Quel est le mode d'action de TEVA-CIPROFLOXACIN?**

TEVA-CIPROFLOXACIN est un antibiotique qui élimine les bactéries qui causent l'infection.

### **Quels sont les ingrédients des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN?**

Ingrédient médicinal : ciprofloxacin sous forme de chlorhydrate.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hypromellose, laurylsulfate de sodium, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium.

### **Forme posologique des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN :**

Comprimés dosés à 250 mg, 500 mg et 750 mg.

Chaque comprimé à 250 mg pelliculé rond de couleur blanche porte les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 250 » de l'autre.

Chaque comprimé à 500 mg pelliculé en forme de capsule blanche porte les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 500 » de l'autre.

Chaque comprimé à 750 mg pelliculé en forme de capsule blanche porte les inscriptions « novo » en relief d'un côté et « 750 » de l'autre.

### **N'utilisez pas TEVA-CIPROFLOXACIN dans les cas suivants :**

- Allergie à la ciprofloxacin ou à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones.
- Allergie à l'un des ingrédients du médicament (voir « Quels sont les ingrédients des comprimés TEVA-CIPROFLOXACIN? »).
- Prise de tizanidine (ZANAFLEX<sup>®</sup>). Des effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension pourraient survenir.
- Prise d'agomélatine<sup>a</sup>. Les concentrations sériques d'agomélatine pourraient augmenter et provoquer d'autres effets indésirables, dont une toxicité hépatique.

<sup>a</sup> Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle

**Avant de prendre TEVA-CIPROFLOXACIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, en particulier ce qui suit.**

- Antécédents de crises épileptiques;
- Rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace QT);
- Faible taux de potassium dans le sang;
- Maladie ou atteinte hépatique ou rénale;
- Grossesse ou allaitement, en cours ou prévu;
- Âgé de moins de 18 ans;
- Antécédents de troubles des tendons (p. ex. douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) associés à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des quinolones;
- Myasthénie grave, un trouble musculaire.

#### **Autres mises en garde :**

Pendant le traitement par TEVA-CIPROFLOXACIN :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).
  - En cas de coup de soleil ou d'éruptions cutanées, communiquez avec votre médecin.
- Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines si vous présentez des étourdissements ou une sensation de tête légère.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec TEVA-CIPROFLOXACIN :**

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique VIDEX<sup>®</sup> (didanosine); **des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN 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 (voir « Comment prendre TEVA-CIPROFLOXACIN : »).
- 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).
- 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, les méthylxanthines, le sevelamer;
- le sucralfate, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, le probénécide;
- le méthotrexate, le métoclopramide, la cyclosporine le carbonate de lanthane et le zolpidem.

### **Comment prendre TEVA-CIPROFLOXACIN :**

- TEVA-CIPROFLOXACIN 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 TEVA-CIPROFLOXACIN seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois prendre TEVA-CIPROFLOXACIN avec un repas qui contient de tels produits (voir « Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec TEVA-CIPROFLOXACIN : »).
- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par TEVA-CIPROFLOXACIN.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par TEVA-CIPROFLOXACIN.
- Avalez le comprimé TEVA-CIPROFLOXACIN entier avec de l'eau au besoin. **VOUS NE DEVEZ PAS DIVISER, ÉCRASER NI CROQUER LE COMPRIMÉ.**
- Si vous prenez les médicaments suivants, prenez-les au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de TEVA-CIPROFLOXACIN :
  - Antiacides ou suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium
  - Sucralfate
  - Suppléments contenant du fer ou du zinc
  - Tout produit (supplément ou nourriture) contenant plus de 800 mg de calcium
- Ne prenez pas TEVA-CIPROFLOXACIN pour un autre trouble et ne donnez pas de comprimés à une autre personne.

Vous devez prendre TEVA-CIPROFLOXACIN pendant la durée prescrite par votre médecin, même si vous commencez à vous sentir mieux. Si vous cessez de prendre l'antibiotique trop tôt, votre infection pourrait ne pas être guérie.

### **Dose habituelle :**

Votre médecin (professionnel de la santé) vous dira quelle quantité de médicament utiliser et pendant combien de temps.

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 :**

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de TEVA-CIPROFLOXACIN, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas 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 TEVA-CIPROFLOXACIN, même si vous avez oublié de prendre une dose.

## **Quels sont les effets secondaires possibles de TEVA-CIPROFLOXACIN?**

Tous les médicaments, y compris TEVA-CIPROFLOXACIN, peuvent avoir des effets secondaires, mais ceux-ci ne surviennent pas chez tout le monde.

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de TEVA-CIPROFLOXACIN n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, ou si votre état s'aggrave ou ne s'améliore pas :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la section « Avant de prendre TEVA-CIPROFLOXACIN, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, en particulier ce qui suit. ».

Cessez de prendre TEVA-CIPROFLOXACIN et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- a) Vous présentez des symptômes de réaction allergique tels que :
  - éruptions cutanées, urticaire, ampoules et autres réactions cutanées;
  - gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge;
  - difficulté à respirer;
  - battements de cœur irréguliers ou rapide, évanouissements.
- b) Vous présentez une réaction cutanée évoquant un coup de soleil après une exposition au soleil ou aux rayons ultra-violets.
- c) Vous présentez des douleurs, un gonflement ou une rupture d'un tendon :
  - prenez du repos;
  - évitez l'exercice physique.
- d) Vous présentez une neuropathie (lésions aux nerfs), dont les symptômes sont :
  - douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement ou faiblesse.
- e) Vous présentez une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse), qu'il y ait ou non :

- fièvre;
- douleur à l'estomac ou sensibilité;

Il se pourrait que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale).  
Consultez immédiatement un médecin.

f) Vous souffrez de problèmes mentaux tels que :

- confusion, maux de tête, tremblements;
- hallucinations, dépression, agitation;
- difficulté à dormir, anxiété, nervosité, pensées suicidaires.

Si vous avez des pensées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

Autres effets secondaires :

- Changement ou aggravation de la vision; consultez immédiatement un médecin ou un spécialiste de la vue.
- Nausées, étourdissements, démarche instable;
- Flatulence, crampes, malaise général;
- Perte de l'audition, troubles de l'odorat et du goût, perte d'appétit;
- Migraine, transpiration;
- Aggravation de la myasthénie grave (un trouble musculaire), dont les symptômes sont :
  - faiblesse;
  - difficulté à marcher ou à avaler; chute des paupières.

N'utilisez pas TEVA-CIPROFLOXACIN dans ce cas.

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

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Rare</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• éruptions cutanées,</li> <li>• urticaire,</li> <li>• enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,</li> <li>• difficulté à avaler ou à respirer,</li> <li>• battements de cœur rapides</li> </ul>			✓
<b>Troubles du système nerveux central :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• crises d'épilepsie/ convulsions,</li> </ul>			✓

<ul style="list-style-type: none"> <li>• confusion,</li> <li>• tremblements,</li> <li>• hallucinations,</li> <li>• dépression,</li> <li>• pensées suicidaires ou réactions psychotiques</li> </ul>			
<b>Réaction de photosensibilité :</b> Sensibilité à la lumière, vésicules cutanées			✓
Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon			✓
<b>Hyperglycémie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• besoin fréquent d'uriner,</li> <li>• soif,</li> <li>• faim,</li> <li>• fatigue,</li> <li>• vision floue,</li> <li>• maux de tête,</li> <li>• trouble de la concentration</li> </ul>	✓		
<b>Hypoglycémie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• étourdissements,</li> <li>• faiblesse,</li> <li>• maux de tête,</li> <li>• transpiration,</li> <li>• faim</li> </ul>	✓		
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Trouble intestinal grave (colite à <i>Clostridium difficile</i>) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée persistante,</li> <li>• diarrhée sanglante ou aqueuse,</li> <li>• douleurs/ crampes abdominales ou de l'estomac,</li> <li>• sang/mucus dans les selles</li> </ul>			✓
<b>Troubles nerveux (neuropathie) :</b> Douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement, faiblesse			✓
<b>Trouble hépatique :</b> Jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles claires		✓	✓
<b>Trouble cardiaque (allongement</b>		✓	

<b>de l'espace QT) :</b> Battements de cœur irréguliers			
--	--	--	--

Si vous présentez un symptôme troublant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui entrave vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

Conservez les flacons à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Rangez les doses unitaires à la température ambiante (entre 15 °C et 25 °C), à l'abri de l'humidité élevée.

**Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.**

### Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-CIPROFLOXACIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit complète, rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

Dernière révision : 5 avril 2018