

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone**

Suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone
0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) / 0,1 % p/v

Suspension otique stérile

Norme de Taro

Antibactérien - corticostéroïde (otique)

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) L6T 1C1

www.taro.ca

Date de préparation :
12 août 2020

N° de contrôle de la soumission : 205548

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	8
CONSERVATION ET STABILITÉ	9
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	10
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	10
ESSAIS CLINIQUES	11
MICROBIOLOGIE.....	11
TOXICOLOGIE	12
RÉFÉRENCES	15
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	16

Pr Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone
Suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone
0,3 % p / v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) / 0,1 % p / v
Suspension otique stérile

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Otique	Suspension/ Ciprofloxacine à 0,3 % (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) et dexaméthasone à 0,1%	Chlorure de benzalkonium comme agent de conservation <i>Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone (suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone) est indiqué pour le traitement des infections causées par la plupart des souches de micro-organismes désignés, dans les conditions spécifiques ci-dessous :

Otite externe aiguë, chez des adultes et des enfants à partir de 1 an, due à des :

Aérobies Gram-positifs :

Staphylococcus aureus

Aérobies Gram-négatifs :

Pseudomonas aeruginosa

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone et des autres antibactériens, il convient d'utiliser Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit.

Patients âgés (plus de 65 ans) : Les patients âgés peuvent être exposés à un risque accru d'inflammation et de rupture de tendons (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Précautions générales**).

Enfants (moins de 6 mois) : L'innocuité et l'efficacité de la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone n'ont pas été évaluées chez les enfants de moins de 6 mois.

CONTRE-INDICATIONS

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité à la ciprofloxacine, à la dexaméthasone ou à l'un des composants de la préparation ou du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section *Formes posologiques, composition et conditionnement*.
- Une hypersensibilité à d'autres quinolones, y compris l'acide nalidixique.
- Une hypersensibilité à d'autres corticostéroïdes.
- Des infections virales du conduit externe, y compris des infections à herpès simplex virus.
- Des infections fongiques otiques.
- Des infections otiques parasitaires.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

UTILISATION OTIQUE UNIQUEMENT.

N'EST PAS DESTINÉ À L'USAGE OPHTALMIQUE.

NE PAS INJECTER.

Précautions générales

Arrêter l'utilisation de la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone au premier signe d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. On a signalé des cas de réaction d'hypersensibilité (anaphylactique) grave, occasionnellement mortelle, chez des patients recevant des quinolones par voie générale. Certaines réactions s'accompagnaient d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de conscience, d'un angio-œdème (y compris l'œdème laryngé, pharyngé ou facial), d'une obstruction des voies aériennes, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons. Certaines réactions d'hypersensibilité aiguës graves peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. L'oxygène et l'assistance respiratoire devraient être administrés en fonction des indications cliniques.

Les corticostéroïdes peuvent réduire la résistance aux infections bactériennes, fongiques, parasitaires ou virales non sensibles, favoriser leur établissement et masquer les signes cliniques d'infection.

Si l'infection n'est pas jugulée au bout d'une semaine de traitement, envisager un autre traitement.

Si l'otorrhée persiste après une cure complète, ou s'il se produit deux épisodes ou plus d'otorrhée dans les six mois, on recommande une évaluation plus approfondie pour exclure une affection sous-jacente, par exemple un cholestéatome, un corps étranger ou une tumeur.

L'administration générale des quinolones, y compris la ciprofloxacine, à des doses beaucoup plus élevées que les doses absorbées ou administrées par la voie otique, a provoqué des lésions ou des érosions du cartilage des articulations portantes, et d'autres signes d'arthropathie, chez des animaux immatures de diverses espèces.

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors d'un traitement général par une fluoroquinolone incluant la ciprofloxacine, en particulier chez les patients âgés et les patients traités concurremment par des corticostéroïdes. Il en résulte qu'un traitement par la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone devrait être interrompu au premier signe d'inflammation des tendons.

L'expulsion spontanée des tubes de tympanostomie n'est pas inattendue et s'est produite, lors des études cliniques, avec une incidence de 1,8 % dans le groupe de traitement suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone.

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut être irritant et causer des réactions cutanées.

Fonction sexuelle/Reproduction

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'effet de l'administration topique de l'association de la ciprofloxacine et de la dexaméthasone sur la fertilité humaine. Les études dermiques topiques chez l'animal ont démontré certains effets sur les organes sexuels mâles après l'utilisation à long terme de fortes doses de dexaméthasone (voir **TOXICOLOGIE, Reproduction et pouvoir tératogène**).

Populations particulières

Femmes enceintes : On a effectué des études de reproduction chez le rat et la souris en utilisant des doses orales atteignant 100 mg/kg et des doses i.v. atteignant 30 mg/kg, sans aucun signe de nocivité de la ciprofloxacine pour le fœtus. Chez le lapin, l'administration de ciprofloxacine (30 et 100 mg/kg par voie orale) s'est traduite par des troubles gastro-intestinaux amenant une perte de poids chez les mères et une augmentation de l'incidence des avortements, sans qu'on observe toutefois d'activité tératogène à l'une ou l'autre dose. Après l'administration intraveineuse de doses atteignant 20 mg/kg, on n'a noté aucune toxicité maternelle chez le lapin et l'absence d'activité embryotoxique ou tératogène.

Les corticostéroïdes sont généralement tératogènes à des doses relativement faibles chez les animaux de laboratoire lorsqu'ils sont administrés par la voie générale. Les plus puissants d'entre eux se sont montrés tératogènes après application dermique chez des animaux de laboratoire. Le potentiel tératogène de la dexaméthasone après un traitement topique (ophtalmique) a fait l'objet d'une étude chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande. L'application d'une suspension de dexaméthasone à 0,1 % dans le sac conjonctival les jours 6 à 18 de la gestation s'est traduite par une incidence d'anomalies fœtales de 15,6 % et de 32,3 % respectivement dans deux groupes de lapins.

Aucune étude sur la reproduction chez l'animal n'a été menée avec la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été faite chez des

femmes enceintes. L'utilisation prolongée ou répétée des corticostéroïdes durant la grossesse s'accompagne d'une augmentation du risque de retard dans la croissance intra-utérine. On recommande d'observer attentivement les enfants nés de femmes ayant reçu des doses substantielles de corticostéroïdes durant la grossesse pour déceler toute signe d'hypoadrénalisme. Il convient d'être prudent lorsque la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone est utilisée par une femme enceinte.

Femmes qui allaitent : La ciprofloxacine et les corticostéroïdes, en tant que classe, passent dans le lait après l'administration orale. La présence de dexaméthasone dans le lait maternel pourrait supprimer la croissance, perturber la production endogène de corticostéroïdes et avoir d'autres effets indésirables. On ignore si l'administration topique otique de ciprofloxacine ou de dexaméthasone pourrait se traduire par une absorption générale suffisante pour obtenir des quantités mesurables de ces médicaments dans le lait maternel. Étant donné le potentiel d'effets indésirables pour les enfants au sein, il convient de décider, soit d'arrêter d'allaiter l'enfant, soit d'arrêter de prendre le médicament, compte tenu de l'importance du médicament pour la mère et de la faible dose utilisée dans le traitement topique otique.

Enfants (moins de 6 mois) : L'innocuité et l'efficacité de la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 6 mois.

Enfants (à partir de 6 mois) : L'innocuité et l'efficacité de la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone ont été établies lors d'études cliniques chez les enfants à partir de 6 mois (937 patients).

On n'a observé aucun changement cliniquement pertinent dans la fonction auditive chez 69 patients de pédiatrie (de 4 à 12 ans) traités par la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone et soumis à des tests des paramètres audiométriques.

Alors que la ciprofloxacine et d'autres quinolones causent une arthropathie chez les animaux immatures en administration orale, l'administration oculaire topique de ciprofloxacine à des chiens immatures n'a causé aucune arthropathie chez ces animaux et rien ne permet donc de penser que la forme otique pourrait avoir un effet sur les articulations portantes.

Sensibilité/Résistance

Apparition de souches résistantes aux médicaments : Prescrire la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et entraîne un risque d'apparition de souches résistantes.

Risque de pullulation microbienne : Comme dans le cas d'autres préparations antibactériennes, l'utilisation prolongée de suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone peut se traduire par une prolifération de micro-organismes non sensibles, en particulier de levures et de champignons. En cas de surinfection, arrêter l'utilisation du médicament et instituer un autre traitement.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Réactions indésirables au médicament lors des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors des études cliniques de phase II et III, au total, 537 patients présentant une otite externe aiguë ont été traités par la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone. Les réactions indésirables signalées, reliées au traitement, sont listées ci-dessous :

Otite externe aiguë

Les réactions indésirables ci-après, reliées au traitement, se sont produites chez 0,4 % ou plus des patients dont les membranes tympaniques étaient intactes.

Réaction indésirable	Incidence (n = 537)
Démangeaisons dans l'oreille	1,5 %
Débris dans l'oreille	0,6 %
Surinfection de l'oreille	0,6 %
Congestion de l'oreille	0,4 %
Douleur de l'oreille	0,4 %
Rash érythémateux (érythème)	0,4%

Chacune des réactions indésirables ci-après, reliées au traitement, a été signalée chez un seul patient : sensations désagréables dans l'oreille; hypoacousie (baisse de l'audition) et trouble de l'oreille (picotement).

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Voici les réactions indésirables identifiées lors d'études cliniques ultérieures :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : infection fongique de l'oreille, otorrhée;

Troubles gastro-intestinaux : vomissements;

Troubles généraux et aux points d'administration : occlusion d'instrument;

Troubles du système nerveux : maux de tête;

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : exfoliation cutanée.

Voici les réactions indésirables identifiées par déclaration spontanée :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : œdème auriculaire;
Troubles du système immunitaire : hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction médicamenteuse spécifique n'a été menée avec la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone administrée par voie otique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée

Otite externe aiguë chez les patients adultes et des enfants à partir de 1 an :

Instiller 4 gouttes dans l'oreille affectée deux fois par jour, pendant sept jours.

Dose oubliée

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, il faut sauter la dose oubliée et revenir à l'horaire de traitement habituel.

Administration

BIEN AGITER LE FLACON AVANT L'UTILISATION.

Otite externe aiguë chez les patients adultes et des enfants à partir de 1 an :

Réchauffer la suspension en tenant la bouteille dans la main pendant une ou deux minutes, pour éviter un étourdissement, possible en cas d'instillation de suspension froide. Le patient doit être allongé, l'oreille affectée vers le haut, pour l'instillation des gouttes. Maintenir la position pendant 60 secondes pour faciliter la pénétration des gouttes dans le conduit auditif. Recommencer pour l'autre oreille au besoin. Jeter tout reliquat de suspension une fois le traitement terminé.

SURDOSAGE

Il n'y a pas de traitement connu du surdosage, étant donné que le surdosage topique avec une préparation otique est très improbable. Cesser l'administration du médicament si on soupçonne une utilisation excessive ou prolongée.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La ciprofloxacine, une fluoroquinolone antibiotique, est active *in vitro* contre une grande variété de micro-organismes Gram-négatifs et Gram-positifs. Son action bactéricide résulte de l'inhibition d'une enzyme bactérienne, l'ADN-gyrase, indispensable à la synthèse de l'ADN bactérien.

Le dexaméthasone est un puissant corticostéroïde qui s'est montré efficace dans la résolution de l'inflammation.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration bilatérale d'une seule dose otique de 4 gouttes de suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone à des enfants après insertion de tubes de tympanostomie, on a observé des concentrations mesurables de ciprofloxacine et de dexaméthasone dans le plasma pendant un maximum de 6 heures. Chez 25 patients, les concentrations maximum moyennes (\pm E.-T.) de ciprofloxacine et de dexaméthasone étaient de $1,14 \pm 0,98$ ng/mL et de $0,86 \pm 1,19$ ng/mL, respectivement; ces résultats étaient obtenus en général dans les 15 minutes à 2 heures suivant l'administration de la dose. Pour la ciprofloxacine, cette concentration était environ 650 fois plus faible que celle obtenue par l'administration orale d'une dose de 250 à 1 000 mg¹. Cette exposition bilatérale se traduisait par une concentration maximum de dexaméthasone près de 9 fois plus faible que celle signalée à la suite d'une dose orale de 0,5 mg². Les demi-vies étaient évaluées en moyenne à 3,1 heures pour la ciprofloxacine et à 4,5 heures pour la dexaméthasone. Ces deux valeurs sont similaires à celles mesurées après une dose orale chez l'adulte^{1,3}. Bien que l'exposition générale ait été évaluée dans le cas d'une administration bilatérale, la plupart (77 %) des patients atteints d'OMA avec tubes de tympanostomie participant aux études cliniques sur ce produit présentaient une infection unilatérale.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante, entre 15° C et 30° C. Éviter le gel. Protéger de la lumière. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone contient :

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de ciprofloxacine (équivalent à 3 mg de ciprofloxacine base) et 1 mg de dexaméthasone.

Agent de conservation : 0,1 mg de chlorure de benzalkonium.

Ingrédients non médicinaux : acide borique, chlorure de sodium, hydroxyéthylcellulose, tyloxapol, acide acétique, acétate de sodium, édétate disodique et eau purifiée. Possibilité d'ajout d'hydroxyde de sodium et/ou d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone est une suspension blanche à blanc cassé exempte de matières étrangères visibles. Il a un pH voisin de 5 et son osmolalité, de 300 mOsm/kg.

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone est fourni de la manière suivante : volume de 7,5 mL en système de flacon compte-gouttes stérile, d'obturateur et de capuchon. Le système est constitué d'un flacon en polyéthylène de basse densité (PEBD) fini naturel et d'un obturateur fini naturel, avec un capuchon en polypropylène haute densité (PEHD) blanc. La preuve d'inviolabilité est fournie avec un bouchon de bouteille anti-vol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

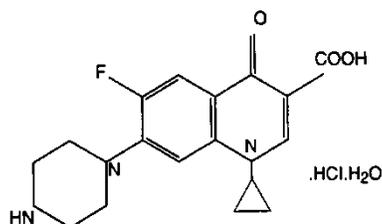
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commun : Chlorhydrate de ciprofloxacine

Nom chimique : 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)-3-quinoléine carboxylique, chlorhydrate monohydraté.

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 385,8 g/mol

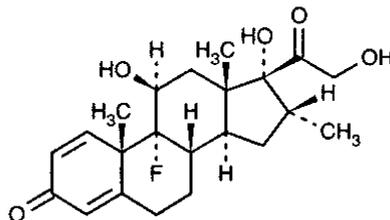
Description physicochimique : La ciprofloxacine est une substance cristalline jaunâtre à jaune clair. Elle est rapidement soluble dans l'eau; le pH d'une solution à 2,5 % est de 4 environ.

Substance pharmaceutique

Nom commun : Dexaméthasone

Nom chimique : 9-Fluoro-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -méthylprégna-1,4-diène-3,20-dione.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{29}FO_5$

Poids moléculaire 392,5 g/mol

Description physicochimique : La dexaméthasone est une poudre cristalline blanchâtre à blanche. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans le chloroforme. Point de fusion : 250° C environ, avec décomposition

ESSAIS CLINIQUES

Lors d'une étude clinique multicentrique, randomisée et contrôlée, la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone administrée 2 fois par jour pendant 7 jours a produit une guérison clinique (selon l'analyse des sujets conformes au protocole) chez 86 % des patients présentant une OMA avec tubes de tympanostomie, contre 79 % pour la solution d'ofloxacine à 0,3 % administrée 2 fois par jour pendant 10 jours. Parmi les patients présentant une culture positive, les taux de guérison clinique étaient de 90 % pour la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone et de 79 % pour la solution d'ofloxacine à 0,3 %. Les taux d'éradication microbiologique chez ces patients au cours de la même étude clinique étaient de 91 % pour la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone et de 82 % pour la solution d'ofloxacine à 0,3 %.

Lors de 2 études cliniques multicentriques, randomisées et contrôlées, la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone administrée 2 fois par jour pendant 7 jours s'est traduit par une guérison clinique chez 87 % et 94 %, respectivement, des patients évaluable (selon les protocoles) présentant une OEA, contre 84 % et 89 %, respectivement, pour une suspension otique contenant 0,35 % de néomycine, 10 000 UI/mL de polymyxine B et 0,1 % d'hydrocortisone (association néo/poly/HC). Parmi les patients ayant une culture positive, les taux de guérison étaient de 86 % et 92 % pour la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone contre 84 % et 89 %, respectivement, pour l'association néo/poly/HC. Les taux d'éradication microbiologique chez ces patients au cours de ces études cliniques étaient de 86 % et 92 % pour la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone et de 85 % et 85 %, respectivement, pour l'association néo/poly/HC.

MICROBIOLOGIE

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une large gamme de micro-organismes Gram-positifs et Gram-négatifs. L'action bactéricide de la ciprofloxacine est due à une interférence avec l'enzyme ADN-gyrase, indispensable à la synthèse de l'ADN bactérien. Le tableau suivant montre l'activité *in vitro* de la ciprofloxacine.

Otite externe aiguë

Pathogène	N	Intervalle CMI (µg/mL)	CMI50 (µg/mL)	CMI90 (µg/mL)
Aérobies Gram-positifs				

<i>Staphylococcus aureus</i>	41	0,13 – 2,0	0,25	1,0
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	13	0,13 - 16	0,25	16
<i>Enterococcus faecalis</i>	29	0,50 – 2,0	1,0	2,0
Pathogen	N	Intervalle CMI (µg/mL)	CMI50 (µg/mL)	CMI90 (µg/mL)
Aérobies Gram-négatifs				
<i>Acinetobacter genospecies 3</i>	15	0,06 – 4,0	0,13	4,0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	20	0,008 – 0,13	0,016	0,03
<i>Enterobacter cloacae</i>	12	0,004 – 0,03	0,016	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	0,016 – 0,06	0,03	0,06
<i>Proteus mirabilis</i>	10	0,016 – 0,03	0,03	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	235	0,016-1,0	0,13	0,25
<i>Pseudomonas stutzeri</i>	10	0,016 – 0,25	0,13	0,25
<i>Serratia marcescens</i>	15	0,03 – 1,0	0,06	0,50

Résistance :

On a observé une résistance croisée entre la ciprofloxacine et d'autres fluoroquinolones. Il n'y a en général aucune résistance croisée entre les quinolones et d'autres classes d'antibactériens tels les β -lactamines et les aminoglycosides.

TOXICOLOGIE

Toxicité d'une dose unique

On a établi la toxicité d'une dose unique de ciprofloxacine pour plusieurs espèces. La DL₅₀ orale est supérieure à 5 000 mg/kg chez le rat et la souris et voisine de 2 500 mg/kg chez le lapin. Les vomissements chez le chien et le chat empêchaient de déterminer la DL₅₀ pour ces espèces. Toutefois, chez le chat, on a montré qu'elle était supérieure à 150 mg/kg. La DL₅₀ intramusculaire dépassait 1 000 mg/kg chez le rat et la souris.

On a utilisé plusieurs voies d'administration pour déterminer la toxicité d'une dose unique de dexaméthasone. La DL₅₀ orale de la dexaméthasone chez le rat est supérieure à 3 000 mg/kg. La DL₅₀ sous-cutanée était de 14 mg/kg, 4 400 mg/kg et 7 200 µg/kg chez le rat, la souris et le lapin, respectivement. La DL₅₀ intrapéritonéale était de 54 mg/kg chez le rat et de 410 mg/kg chez la souris.

L'exposition à une dose unique de ciprofloxacine et de dexaméthasone, par l'instillation de 4 gouttes de suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone dans l'oreille affectée, est de 0,42 mg de ciprofloxacine et 0,14 mg de dexaméthasone. L'administration de ce produit à un enfant de 10 kg 2 fois par jour dans les deux oreilles se traduira par une exposition à 0,168 mg/kg de ciprofloxacine et à 0,056 mg/kg de dexaméthasone. Ces doses sont plus de 800 et 50 000 fois plus faibles que les DL₅₀ orales de la ciprofloxacine et de la dexaméthasone, respectivement. Un enfant de 10 kg qui avalerait par accident le contenu d'un flacon de 7,5 mL de suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone recevrait une dose de 2,25 mg/kg de ciprofloxacine et de

0,75 mg/kg de dexaméthasone. Ces doses sont 66 et 4 000 fois plus faibles que les DL₅₀ orales de la ciprofloxacine et de la dexaméthasone, respectivement.

Pouvoir mutagène :

On a procédé à huit tests d'activité mutagène *in vitro* avec la ciprofloxacine. Voici les résultats de ces tests :

- Test *Salmonella*/microsome (négatif)
- Test de réparation de l'ADN d'*E. coli* (négatif)
- Test de mutation de cellules de lymphome de souris (positif)
- Test HGPRT de cellule V79 de hamster chinois (négatif)
- Test de transformation de cellules d'embryon de hamster syriaque (négatif)
- Test de mutation ponctuelle de *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)
- Test de conversion génétique et de croisement mitotique chez *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)
- Test de réparation de l'ADN d'hépatocyte de rat (positif)

Ainsi, 2 des 8 tests *in vitro* étaient positifs, mais les résultats des 3 systèmes de tests *in vivo* suivants ont donné des résultats négatifs :

- Test de réparation de l'ADN d'hépatocyte de rat
- Test du micronoyau (souris)
- Test de létalité dominante (souris)

Pouvoir carcinogène :

On a étudié l'administration de ciprofloxacine à long terme chez la souris et chez le rat. On a administré des doses orales quotidiennes de 750 mg/kg (souris) et de 250 mg/kg (rat) de ciprofloxacine pendant un maximum de 2 ans, sans aucun signe d'effet carcinogène ou tumorigène chez ces espèces. La suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone n'a fait l'objet d'aucune étude de potentiel carcinogène à long terme.

On n'a effectué aucune étude à long terme pour évaluer le potentiel carcinogène de la dexaméthasone otique topique. La dexaméthasone a été testée pour son potentiel génotoxique *in vitro* et *in vivo*, avec un résultat positif lors des tests suivants : aberration chromosomique, échange de chromatides soeurs dans les lymphocytes et micronoyaux humains et échange de chromatides soeurs dans la moelle osseuse de souris. Toutefois, les tests d'Ames/*Salmonella*, avec et sans mélange S9, n'ont révélé aucune augmentation des révertants his+.

Reproduction et pouvoir tératogène :

Les études de fertilité chez le rat à des doses orales de ciprofloxacine atteignant 100 mg/kg/jour n'ont révélé aucune baisse de fertilité. Ces doses représentent plus de 1 000 fois la dose clinique maximum recommandée de ciprofloxacine otique, en supposant une absorption totale de la ciprofloxacine par l'oreille d'un enfant de 10 kg recevant la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone deux fois par jour conformément aux instructions de l'étiquette.

L'effet de la dexaméthasone sur la fertilité n'a fait l'objet d'aucune investigation après application otique topique. Toutefois, la dose toxique de dexaméthasone la plus faible identifiée après une application topique thermique était de 1 802 µg/kg au cours d'une étude de 26 semaines chez des

rats mâles et s'est traduite par des changements aux testicules, aux épидидymes, aux canaux déférents, à la prostate, aux vésicules séminales, aux glandes de Cowper et aux glandes annexes. On ignore la pertinence de cette étude pour l'utilisation otique topique. Toutefois, cette dose est plus de 150 fois supérieure à l'exposition pour un adulte de 50 kg qui instille la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone dans les deux oreilles deux fois par jour, tel qu'indiqué.

Étude sur la tolérance locale :

Chez des cobayes ayant reçu dans l'oreille moyenne la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone pendant un mois, on n'a noté aucun changement structurel ni fonctionnel des poils auditifs cochléaires qui soit relié au médicament, ni de lésion des osselets. On a démontré également l'absence de potentiel de sensibilisation dermique de la suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone chez le cobaye lors de tests selon la méthode de Buehler.

RÉFÉRENCES

1. Campoli-Richards DM, Monk JP, Price A, Benfield P, Todd PA, Ward A. Ciprofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1988; 35:373-447.
2. Loew D, Schuster O, and Graul E. Dose-dependent pharmacokinetics of dexamethasone. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30:225-230.
3. Roland PS, Stroman DW. Microbiology of acute otitis externa. *Laryngoscope* 2002; 112:1166-1177.
4. Tsuei SE, Moore RG, Ashley JJ, McBride WG. Disposition of synthetic glucocorticoids. Pharmacokinetics of dexamethasone in healthy adults. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1979; 7:249-264.
5. Roland PS, Kreisler LS, Reese B, Anon JB, Lanier B, Conroy PJ, Wall GM, Dupre SJ, Potts S, Hogg G, Stroman DW, McLean C. Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes. *Pediatrics* 2004; 113:40-46.
6. Monographie de produit, ^{Pr}Ciprodex (suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone, 0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) / 0,1 % p/v); Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. N^o de la soumission 206140; Date de révision : 27 septembre 2017.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone

Suspension otique de ciprofloxacine et de dexaméthasone
0,3 % p / v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) et 0,1 % p / v
Suspension otique stérile

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone est utilisé pour traiter :

- **Les infections du conduit auditif externe chez les patients à partir de 1 an :**
L'infection de l'oreille externe, appelée aussi « otite des piscines », est une infection bactérienne du conduit auditif externe. Le conduit auditif et la partie extérieure de l'oreille peuvent se tuméfier, devenir rouges et douloureux. Il se produit parfois un écoulement dans le conduit auditif.

Les médicaments antibactériens comme Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone sont conçus pour traiter les infections bactériennes seulement. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous pourriez rapidement vous sentir mieux durant le traitement, vous devez utiliser Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone conformément aux directives qui vous ont été données. La mauvaise utilisation de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone ou son emploi abusif pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par le médicament (résistance). Cela signifie que dans l'avenir, Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone pourrait être inefficace chez vous. Ne partagez pas votre médicament avec d'autres personnes.

Comment Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone agit-il?

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone contient deux ingrédients médicinaux. La ciprofloxacine, un antibiotique, détruit les bactéries. La dexaméthasone, un corticostéroïde, réduit l'inflammation.

Quels sont les ingrédients de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de ciprofloxacine et dexaméthasone. Ingrédients non médicinaux : acide acétique, chlorure de benzalkonium (comme agent de conservation), acide borique, édétate disodique, hydroxyéthyl cellulose, acétate de sodium trihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajuster le pH), tyloxapol et eau pour injection.

Sous quelles formes se présente Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?

Gouttes auriculaires, ciprofloxacine à 0,3 % p/v (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) et dexaméthasone à 0,1 % p/v.

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone ne doit pas être utilisé si :

- vous ou votre enfant êtes allergiques à la ciprofloxacine, à la dexaméthasone ou à tout autre ingrédient de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone (voir **Quels sont les ingrédients de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?**).
- vous ou votre enfant êtes allergiques à d'autres antibiotiques de type quinolone, y compris l'acide nalidixique.
- vous ou votre enfant êtes allergiques à d'autres stéroïdes.
- vous ou votre enfant avez une infection virale du conduit auditif externe, y compris une infection due au virus de l'herpès simplex (qu'on appelle aussi un bouton de fièvre ou un feu sauvage).
- vous ou votre enfant avez une infection fongique de l'oreille.
- vous ou votre enfant avez une infection parasitaire de l'oreille.
- votre enfant est âgé de moins de 6 mois.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone. Informez-le de tous vos problèmes de santé ou maladies, notamment si :

- vous présentez une éruption cutanée ou toute autre réaction allergique, y compris de l'urticaire, des démangeaisons ou des problèmes respiratoires. Vous devez mettre fin à votre traitement et communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé. Vous pourriez avoir besoin d'un traitement d'urgence.
- vous remarquez que vos symptômes s'aggravent ou qu'ils réapparaissent soudainement. Vous devez communiquer avec votre professionnel de la santé. Vous pourriez devenir plus sensible aux infections, surtout après une utilisation prolongée.
- vous ressentez une douleur, une enflure ou une inflammation des tendons pendant que vous prenez Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone ou peu de temps après l'avoir pris. Vous devez mettre fin à votre traitement et communiquer avec votre professionnel de la santé.
- vous souffrez d'une autre infection. Votre professionnel de la santé vous prescrira un autre médicament pour traiter cette infection.
- vous prenez un autre stéroïde. Vous pourriez être exposé à un plus grand risque d'inflammation des tendons.
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. L'utilisation de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone n'est pas recommandée durant la grossesse.
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. L'utilisation de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone n'est pas recommandée durant l'allaitement.

Autres mises en garde :

Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone ne doit être utilisé que dans les oreilles.

Il est important que l'oreille infectée (ou les deux oreilles) reste propre et sèche. En prenant un bain, éviter de mouiller la ou les oreilles infectées. Éviter de nager, à moins que votre professionnel de la santé ne l'autorise.

Si l'infection n'est pas jugulée après une semaine, consulter votre professionnel de la santé. S'il y a deux épisodes de drainage ou plus dans les six mois, il est recommandé de voir un professionnel de la santé pour des tests supplémentaires.

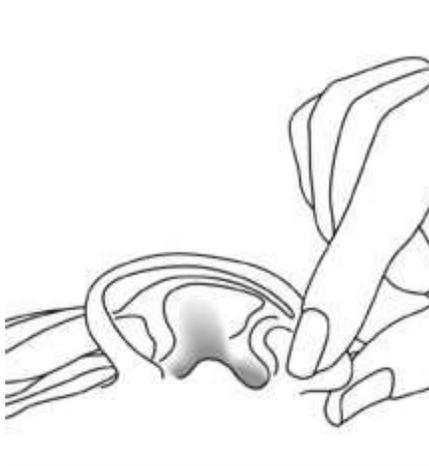
L'agent de conservation contenu dans Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone, le chlorure de benzalkonium, peut irriter la peau.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Comment prendre Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?

- 1. Se laver les mains.** La personne administrant la suspension otique Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone devrait se laver les mains à l'eau et au savon.
- 2. Réchauffer et agiter le flacon.** Tenir le flacon de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone dans la main pendant une ou deux minutes pour en réchauffer le contenu, puis bien l'agiter.
- 3. Instiller les gouttes.** Le patient recevant Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone s'allonge sur le côté, l'oreille infectée vers le haut. Instiller 4 gouttes de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone dans l'oreille infectée ou les deux oreilles. Pour éviter toute contamination, veiller à ce que le bout du compte-gouttes du flacon ne touche ni les doigts, ni l'oreille, ni aucune autre surface.
- 4. SE CONFORMER AUX INSTRUCTIONS CI-DESSOUS SPÉCIFIQUES À CHAQUE INFECTION.**

Infection de l'oreille externe : Le patient recevant les gouttes Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone étant allongé sur le côté, la personne administrant les gouttes tire doucement sur le lobe de l'oreille vers le haut et en arrière après que les gouttes ont été administrées pour permettre aux gouttes de s'écouler dans le conduit auditif.



5. Rester allongé sur le côté. Le patient recevant les gouttes reste allongé sur le côté pendant 60 secondes au moins.

6. Reprendre les étapes 2 à 5 pour l'autre oreille si elle est infectée.

Dose habituelle :

4 gouttes dans l'oreille infectée ou les deux oreilles, 2 fois par jour (avec un intervalle de 12 heures environ) pendant 1 semaine ou aussi longtemps que l'a prescrit votre professionnel de la santé. Il est très important de continuer d'instiller les gouttes aussi longtemps que l'a prescrit votre professionnel de la santé, même quand les symptômes s'atténuent.

Surdose :

Si vous ingérez par mégarde Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone ou si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

En cas d'oubli d'une dose de Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone, prendre le médicament dès que l'oubli est constaté. S'il est bientôt l'heure de la prochaine dose, omettre la dose oubliée et revenir à l'horaire de traitement habituel. Ne pas administrer une double dose, à moins que le professionnel de la santé ne l'ait prescrite.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone?

Lorsque vous prenez Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Infections du canal auditif : L'effet secondaire lié au médicament le plus commun était les démangeaisons d'oreille. Parmi les autres effets secondaires communs, citons la production de flocons et squames dans l'oreille; une infection à champignons dans l'oreille traitée; une sensation de congestion ou d'obturation dans l'oreille; une douleur d'oreille et une éruption cutanée. Parmi les autres effets secondaires, citons : écoulement d'oreille, vomissements, maux de tête, pelage de la peau et gonflement de l'oreille.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE Réaction allergique : enflure du visage, des lèvres ou de la langue; difficulté à respirer; urticaire; démangeaisons de la peau			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

<p>Déclaration des effets secondaires Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada en :</p> <ul style="list-style-type: none"> consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html) pour obtenir de l'information sur la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou appelant sans frais au numéro 1-866-234-2345. <p><i>REMARQUE : Pour obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.</i></p>

Conservation :

Conserver à température ambiante, entre 15° C et 30° C. Éviter le gel. Conserver le flacon dans sa boîte.

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

Pour en savoir plus sur Taro-Ciprofloxacine / Dexaméthasone :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); sur le site Web du fabricant (www.taro.ca) ou en composant le 1-800-268-1975.

Ce dépliant a été préparé par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 12 août 2020