

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS

PrTARO-CIPROFLOX

Comprimés de ciprofloxacin USP

Comprimé, 250 mg, 500 mg, 750 mg ciprofloxacin sous forme de chlorure de ciprofloxacin,
orale

Agent antibactérien

Sun Pharma Canada Inc.,
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :
20 mai 2016

Date de révision:
Le 21 janvier 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255994

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas répertoriées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants.....	7
1.2 Personnes âgées.....	7
2 CONTRE-INDICATIONS	7
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES	8
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques.....	8
4.2 Dose recommandée et réglage de la posologie	9
4.4 Administration.....	11
4.5 Dose oubliée.....	11
5 SURDOSAGE	11
6 PRÉSENTATION, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières.....	17
7.1.1 Femmes enceintes.....	17
7.1.2 Allaitement maternel	18
7.1.3 Enfants.....	18
7.1.4 Personnes âgées	18
8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des réactions indésirables.....	18
8.2 Réactions indésirables au cours des essais cliniques	18
8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques	19
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives Paramètres de laboratoire :.....	21
8.5 Réactions indésirables signalées depuis la commercialisation	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
9.2 Interactions Médicamenteuses Aperçu.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement.....	22
9.4 Interactions médicament-médicament.....	22
9.5 Interactions médicament-aliment.....	28
9.6 Interactions médicament-herbe médicinale	28

9.7 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire	28
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1 Mécanisme d'action	29
10.3 Pharmacocinétique.....	29
11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	36
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
14 ESSAIS CLINIQUES.....	38
14.3 Études comparatives de biodisponibilité	38
15 MICROBIOLOGIE.....	39
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS.....	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-CIPROFLOX (comprimés de ciprofloxacine USP) peuvent être indiqués pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles.

Infections des voies respiratoires

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique causées par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Pneumonie aiguë causée par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Sinusite aiguë causée par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Il ne faut pas prescrire TARO-CIPROFLOX 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)^a.

TARO-CIPROFLOX ne sont pas indiqués contre la bronchite chronique.

Compte tenu de la nature des affections sous-jacentes qui prédisposent généralement les patients aux infections des voies respiratoires à *Pseudomonas*, l'élimination des bactéries n'est pas toujours réalisée chez les patients qui présentent une amélioration clinique malgré des preuves de sensibilité *in vitro*. Dans les cas où il faut reprendre le traitement, TARO-CIPROFLOX (comprimés de ciprofloxacine USP) doit être administré en alternance avec d'autres agents actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance pendant le traitement. Des épreuves de sensibilité doivent donc être faites périodiquement au cours du traitement pour dépister l'émergence d'une résistance bactérienne.

^a 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; IS(Suppl A):1A-8A.

Infections des voies urinaires

Infections des voies urinaires basses et hautes, comme la cystite, la pyélonéphrite et la pyélite compliquées ou non compliquées causées par :

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

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 les femmes, causées par *Escherichia coli*

Dans les cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, réserver l'emploi de TARO-CIPROFLOX aux circonstances dans lesquelles aucune autre option thérapeutique n'existe. Effectuer une culture urinaire avant d'amorcer le traitement afin de confirmer la sensibilité à la ciprofloxacine.

Prostatite bactérienne chronique

Infections causées par :

Escherichia coli

Infections de la peau et des tissus mous

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pyogenes

Infections des os et des articulations

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Diarrhée infectieuse (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué)

Infections causées par :

Campylobacter jejuni

Escherichia coli (souches entérotoxigènes)

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella sonnei

Porteurs de méningocoques

Traitement des porteurs sains de *Neisseria meningitidis* visant l'élimination des méningocoques du rhino-pharynx. Il faut déterminer aussi tôt que possible la concentration minimale inhibitrice (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)

Infections causées par :

Salmonella paratyphi

Salmonella typhi

Gonorrhée non compliquée

Cervicites, urétrites, rectites et pharyngites causées par *Neisseria gonorrhoeae*. Puisqu'une infection à *Chlamydia trachomatis* est souvent aussi présente, il faut envisager un traitement présomptif concomitant efficace contre *C. trachomatis*.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de TARO-CIPROFLOX et d'autres médicaments antibactériens, TARO-CIPROFLOX ne doit être utilisé que pour traiter les infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné

qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsque des informations sur la culture et la sensibilité sont disponibles, elles doivent être prises en compte dans le choix ou la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, l'épidémiologie locale et les schémas de sensibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

Réserver l'emploi de TARO-CIPROFLOX 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 antibiogrammes doivent être effectués avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Le traitement par TARO-CIPROFLOX peut être amorcé avant l'obtention des résultats. Il peut cependant être nécessaire de modifier ce traitement une fois que les résultats sont connus ou en l'absence d'amélioration clinique. Des cultures et des antibiogrammes effectués périodiquement pendant le traitement fournissent des renseignements sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne. Si l'on présume qu'une infection est, en partie, imputable à des germes anaérobies, un traitement approprié doit être administré.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. TARO-CIPROFLOX n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 18 ans (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Chez les personnes âgées, la dose doit être déterminée selon la gravité de la maladie et la clairance de la créatinine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières, Altération de la fonction rénale](#) pour savoir comment modifier la dose en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine).

2 CONTRE-INDICATIONS

- TARO-CIPROFLOX (comprimés de ciprofloxacine USP) sont contre-indiqués chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à tout antibactérien de la famille des quinolones ou à un des excipients. Une liste exhaustive figure à la rubrique [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)
- L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'agomélatine^a est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable de l'exposition à l'agomélatine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable des concentrations sériques de tizanidine, laquelle peut être associée à des effets secondaires ayant des répercussions cliniques (hypotension, somnolence, endormissement) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

^a Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES

Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris TARO-CIPROFLOX (comprimés de ciprofloxacine USP), 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.
- On a démontré que Ciprofloxacine allongeaient l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris ciprofloxacine (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**).
- Les fluoroquinolones, y compris TARO-CIPROFLOX, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les patients de tout âge. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Les fluoroquinolones, y compris TARO-CIPROFLOX, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer TARO-CIPROFLOX chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Le traitement par une fluoroquinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des fluoroquinolones, y compris TARO-CIPROFLOX. TARO-CIPROFLOX et la doivent être administrés avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épiléptogène (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique**).
- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant ciprofloxacine (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Dans tous les cas, la détermination de la posologie doit tenir compte de l'intensité et de la nature

de l'infection, de la sensibilité du microorganisme en cause, ainsi que des réactions de défense et de l'état de la fonction rénale du patient.

TARO-CIPROFLOX (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine USP) peuvent être pris avant ou après les repas. L'absorption est plus rapide à jeun.

Il faut recommander aux patients de boire beaucoup et d'éviter de consommer des produits laitiers et de prendre des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

4.2 Dose recommandée et réglage de la posologie

Adultes

Les posologies recommandées des comprimés TARO-CIPROFLOX sont les suivantes :

Tableau 1 – Posologies par voie orale recommandées

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Voies urinaires	légère, moyenne	250 mg	12 h	500 mg
	grave, compliquée	500 mg	12 h	1000 mg
Prostatite bactérienne	asymptomatique, légère,	500 mg	12 h	1000 mg
Voies respiratoires Os et articulations Peau et tissus mous	légère, moyenne	500 mg	12 h	1000 mg
	grave ^b , compliquée	750 mg	12 h	1500 mg
Diarrhée infectieuse	légère, moyenne, grave	500 mg	12 h	1000 mg
Gonorrhée génito-urinaire et extragénitale	non compliquée	500 mg	dose unique	500 mg
Fièvre typhoïde	légère, moyenne	500 mg	12 h	1000 mg
Colonisation du rhino-pharynx par <i>Neisseria meningitidis</i>	État du transporteur	750 mg	dose unique	750 mg
Sinusite aiguë	moyenne	500 mg	12 h	1000 mg

b p. ex. pneumonie nosocomiale, ostéomyélite

La durée du traitement dépend de l'intensité de l'infection et des réponses clinique et bactériologique; elle doit être en moyenne de 7 à 14 jours. En général, le traitement doit continuer pendant 3 jours après la disparition des symptômes cliniques ou jusqu'à ce que les cultures soient négatives. Un traitement minimum de six à huit semaines ou maximum de trois mois peut être nécessaire dans les cas d'ostéomyélite. Pour la cystite aiguë chez les femmes, un traitement de trois à cinq jours peut suffire. Pour la diarrhée infectieuse, un traitement de cinq jours peut suffire. La fièvre typhoïde nécessite un traitement de 14 jours. Contre la sinusite aiguë, il faut administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Contre la prostatite bactérienne chronique, il faut administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 28 jours.

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale (voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE , Détaillée Pharmacologie chez l'humain**). Cette autre voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Le tableau suivant donne des directives sur l'adaptation de la posologie de TARO-CIPROFLOX. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 3 – Dose quotidienne maximale administrée par voie orale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine

Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose quotidienne maximale	Concentration sérique de créatinine mg/100 mL
31-60	1000 mg	1,4 à 1,9
≤ 30	500 mg	≥ 2,0

Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale quand la clairance de la créatinine ou la concentration sérique de créatinine correspondent aux valeurs ci-dessus.

Hémodialyse

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, se servir du [Tableau 3](#). Administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

Lorsque seule la concentration sérique de 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. Les concentrations sériques de créatinine devraient représenter un état stable de la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (mL/s)

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

Femmes : 0,85 x la réponse obtenue ci-dessus Unités traditionnelles (mL/min)

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

Femmes : 0,85 x la réponse obtenue ci-dessus

Altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. TARO-CIPROFLOX ne sont pas recommandés chez les enfants et les adolescents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : 7.1 Populations particulières – 7.1.3 Enfants](#)).

4.4 Administration

La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'un antiacide et d'un supplément de minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, ainsi que de sucralfate, de VIDEX (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, de cations métalliques tels que le fer ou d'une préparation de multivitamines contenant du zinc (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès que le patient s'en souvient, puis le traitement doit être poursuivi comme prescrit. Des doses doubles ne doivent pas être prises pour compenser une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

Par suite d'un surdosage aigu par voie orale, néphrotoxicité, arthralgie, myalgie et symptômes liés au SNC réversibles ont été signalés. Par conséquent, outre les mesures d'urgence habituelle, on recommande de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, lesquels réduisent l'absorption de la ciprofloxacine, et d'assurer une hydratation suffisante. Les données obtenues auprès de sujets présentant une insuffisance rénale chronique montrent qu'une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale.

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

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

6 PRÉSENTATION, FORCES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Présentation, Forces, Composition et Conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ Force/ Composition	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
orale	Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg	Dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, amidon (maïs) et talc. L'enrobage du comprimé contient également de l'hypermellose, du polyéthylène glycol et du dioxyde de

COMPRIMÉS TARO-CIPROFLOX

TARO-CIPROFLOX 250 mg

Comprimés pelliculés ronds, blancs à blanc cassé, portant l'inscription « **RX709** » gravée sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés TARO-CIPROFLOX à 250 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 unités.

TARO-CIPROFLOX 500 mg

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de caplets, portant l'inscription « **RX710** » gravée sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés TARO-CIPROFLOX à 500 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100.

TARO-CIPROFLOX 750 mg

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de caplets, gravés « **RX711** » d'un côté et rien de l'autre. Les comprimés de TARO-CIPROFLOX à 750 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

S'il te plaît regarde [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES](#)

Généralités

L'utilisation de ciprofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses. Pour connaître la liste d'interactions potentielles reconnues, voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

L'administration prolongée de TARO-CIPROFLOX peut entraîner une prolifération de

microorganismes non sensibles. Il faut donc surveiller étroitement le patient et, si une surinfection survient pendant le traitement, les mesures qui s'imposent doivent être prises.

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à pneumocoques, en raison de son efficacité insuffisante contre *Streptococcus pneumoniae*.

Appareil cardiovasculaire

On a démontré que ciprofloxacine allongeaient l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'espace QT. Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments qui peuvent allonger l'espace QT (p. ex. antiarythmiques des classes IA ou III) ou à des patients chez qui il y a des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. allongement connu de l'espace QT, hypokaliémie non corrigée) (voir 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Anévrisme de l'aorte et dissection de l'aorte

Selon les études épidémiologiques, il y a une augmentation du risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection de l'aorte après l'ingestion de fluoroquinolones, surtout chez les personnes d'un certain âge.

Par conséquent, chez les patients qui ont des antécédents familiaux de maladie anévrismale, chez qui on a diagnostiqué un anévrisme de l'aorte et/ou une dissection de l'aorte préexistants ou chez qui il y a d'autres facteurs de risque d'anévrisme de l'aorte et de dissection de l'aorte (p. ex. syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension et athérosclérose), on ne doit utiliser les fluoroquinolones qu'après avoir pesé soigneusement les avantages et les risques et envisagé les autres options thérapeutiques.

Il faut conseiller aux patients de consulter sans tarder un médecin au service des urgences s'ils présentent une douleur abdominale, thoracique ou dorsale grave et soudaine.

Système endocrinien et métabolisme

Perturbations de la glycémie

Les fluoroquinolones, dont ciprofloxacine, ont été associées à des perturbations de la glycémie, y compris à l'hyperglycémie et à l'hypoglycémie symptomatiques, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou par l'insuline. Chez ces patients, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. DES CAS D'HYPOGLYCÉMIE GRAVE AYANT MENÉ AU COMA OU À LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS. En cas de réaction hypoglycémique, le traitement par TARO-CIPROFLOX doit être abandonné sur-le-champ et un traitement approprié doit être instauré (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et 9 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : 9.4 Interactions médicament-médicament**).

Appareil digestif

Maladie associée à Clostridium difficile

Des cas de maladie associée à Clostridium difficile (MACD) ont été signalés avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris TARO-CIPROFLOX. La DACD peut varier en gravité d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration de tout agent antibactérien. Il a été rapporté que la DACD survenait plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

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

Si l'on soupçonne ou confirme la présence de la MACD, il faut prendre les mesures thérapeutiques voulues. Si la MACD est bénigne, elle répond en général à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien efficace contre *C. difficile*. Comme les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder l'élimination de *C. difficile* et de ses toxines, ils ne doivent pas être utilisés pour traiter la MACD. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut être nécessaire (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Foie/voies biliaires/pancréas

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant ciprofloxacine. En cas de signes et symptômes de maladie hépatique (tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), il faut mettre un terme au traitement (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il peut y avoir une hausse des transaminases et de la phosphatase alcaline ou un ictère cholestatique pendant le traitement par TARO-CIPROFLOX, surtout en cas d'atteinte hépatique antérieure (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris TARO-CIPROFLOX (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). De telles réactions peuvent se manifester dans les 30 minutes suivant la première administration et peuvent nécessiter le recours à l'adrénaline ou à d'autres traitements d'urgence. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une hypotension/d'un choc, de crises d'épilepsie, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), d'une obstruction des voies aériennes (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), d'une dyspnée, d'une urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves.

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris TARO-CIPROFLOX, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves effets indésirables, dont le décès et la nécessité d'une ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer TARO-CIPROFLOX chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Tendinite et rupture de tendon

Une tendinite et une rupture de tendon (surtout du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir pendant le traitement par une fluoroquinolone, dont TARO-CIPROFLOX, même dans les 48 premières heures du traitement. Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris TARO-CIPROFLOX (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut cesser le traitement par TARO-CIPROFLOX si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients

qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par TARO-CIPROFLOX si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des fluoroquinolones.

TARO-CIPROFLOX ne doivent pas être utilisés chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une fluoroquinolone.

Neurologique

Réactions indésirables psychiatriques

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru de troubles psychiatriques effets indésirables, y compris : psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa ; dépression ou pensées suicidaires; anxiété, agitation, agitation ou nervosité ; confusion, délire, désorientation ou troubles de l'attention ; insomnie ou cauchemars; et troubles de la mémoire. Des cas de tentative de suicide ou de suicide ont été rapportés, en particulier chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou un facteur de risque sous-jacent de dépression. Ces réactions peuvent survenir après la première dose. Si ces réactions surviennent chez des patients recevant TARO-CIPROFLOX, arrêtez TARO-CIPROFLOX et prenez les mesures appropriées (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Réactions indésirables touchant le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru de convulsions (convulsions), d'augmentation de la pression intracrânienne (y compris pseudotumeur cérébrale), de tremblements et d'étourdissements. Des cas d'état de mal épileptique ont également été rapportés. Comme avec les autres fluoroquinolones, TARO-CIPROFLOX doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'un trouble du système nerveux central (SNC) connu ou soupçonné pouvant les prédisposer aux convulsions ou abaisser le seuil convulsif (p. ex., artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou dans le présence d'autres facteurs de risque qui peuvent les prédisposer aux crises ou abaisser le seuil des crises (p. ex., certains traitements médicamenteux, dysfonctionnement rénal). Si ces réactions surviennent chez des patients recevant TARO-CIPROFLOX, arrêtez immédiatement TARO-CIPROFLOX et prenez les mesures appropriées (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Ophtalmologique

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

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris TARO-CIPROFLOX.

Il faut mettre un terme au traitement par la ciprofloxacine pour prévenir l'installation d'une maladie irréversible si le patient présente des symptômes de neuropathie, dont douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement et/ou faiblesse, ou en cas d'altération de la perception d'un toucher léger, de la douleur, de la température, du sens de position et des vibrations et/ou de diminution de la force motrice (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Appareil rénal

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

Comme la ciprofloxacine est surtout éliminée par le rein, TARO-CIPROFLOX doit être administré avec prudence et à une dose réduite chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie chez l'humain**).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire TARO-CIPROFLOX s'il n'y 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.

Peau

Phototoxicité

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. TARO-CIPROFLOX ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Aucun effet embryotoxique ni

tératogène n'a été observé au cours des études effectuées sur les animaux avec ciprofloxacine.

7.1.2 Allaitement maternel

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

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces. Au cours d'expériences sur les animaux, des lésions aux articulations portantes et une impotence fonctionnelle ont été observées chez les jeunes rats et les chiots, mais non chez les porcelets sevrés (voir [16 NON CLINIQUE TOXICOLOGIE](#)). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage. TARO-CIPROFLOX ne sont pas recommandés chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée (voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE: Détaillée Pharmacologie chez l'humain**).

8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des réactions indésirables

Les renseignements ci-dessous sont un résumé des données sur l'innocuité recueillies au cours des essais cliniques sur ciprofloxacine et depuis la commercialisation de ces médicaments.

8.2 Réactions indésirables au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques ; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre

médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et évaluer les taux d'effets indésirables des médicaments dans le monde réel.

La ciprofloxacine est généralement bien tolérée. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale (1991), 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

L'incidence des réactions indésirables a été de 8,0 %. Chez des sujets recevant un traitement par voie orale au cours d'études cliniques, les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

La plupart des réactions indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée seulement.

8.3 Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques

Les réactions dont le lien avec le médicament a été possible ou probable et dont la fréquence a été inférieure à 1 % chez des sujets recevant la ciprofloxacine par voie orale au cours d'études cliniques et d'études subséquentes de pharmacovigilance ont été les suivantes :

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

Appareil cardio-vasculaire : palpitations, phlébite, tachycardie, thrombophlébite. La réaction suivante a été signalée dans de rares cas ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$) : hypotension. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas ($< 0,01\%$) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies électrocardiographiques, bouffées de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur rétrosternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

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

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

Hypersensibilité : rash. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes du visage, vasculaire et laryngé, fièvre d'origine thérapeutique, bulles hémorragiques et petits nodules (papules) croûteux témoignant d'une atteinte vasculaire (vasculite), hépatite, néphrite

interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction évoquant une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) (voir 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), rash prurigineux, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

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

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 7 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgie périphérique), rêves anormaux (cauchemars), anxiété, crises d'épilepsie (dont état de mal épileptique), dépression (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Neurologique](#)). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) et hypertension intracrânienne (dont syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première administration de ciprofloxacine. Il faut alors interrompre l'administration de la ciprofloxacine et avertir le médecin sur-le-champ.

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

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

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

Sens classiques : anomalies de la vue (troubles visuels), dysgueusie, acouphène. Les réactions

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

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de chimie clinique et autres données quantitatives Paramètres de laboratoire :

Hausse de la phosphatase alcaline, hausse de l'ALT, hausse de l'AST, hausse de l'azote uréique du sang, hausse des paramètres cholestatiques, hausse de la gamma GT, hausse de la lactico-déshydrogénase, hausse de l'azote non protéique, hausse des transaminases, baisse de l'albuminurie, bilirubinémie, baisse de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation de la vitesse de sédimentation. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : acidose, hausse de l'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, hausse de la lipase.

8.5 Réactions indésirables signalées depuis la commercialisation

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation à échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : pustulose exanth mateuse 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), parano ia, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

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

Dans des cas isolés, certaines graves réactions indésirables au médicament peuvent durer longtemps (plus de 30 jours) et être invalidantes, par exemple tendinite, rupture de tendon,

troubles locomoteurs et autres réactions touchant le système nerveux, dont troubles psychiatriques et perturbations sensorielles.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Interactions Médicamenteuses Aperçu

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT LA CIPROFLOXACINE ET LA THÉOPHYLLINE DE

FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des effets indésirables semblables ont été signalés chez des patients recevant la théophylline seule, mais on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine puisse aggraver ces réactions. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline faire les modifications nécessaires de la posologie.

Cytochrome P450

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

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

^b Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

9.3 Interactions médicament-comportement

Prise du volant et utilisation de machines

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, peuvent, en raison de leurs effets sur le SNC, altérer la capacité du patient de conduire ou d'actionner une machine, surtout s'il consomme aussi de l'alcool (voir 8 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Tableau 6 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire
Agomélatine ^b	T	Aucune donnée clinique disponible sur l'interaction avec la ciprofloxacine. La fluvoxamine, puissant inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, 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 2 CONTRE- INDICATIONS).
Antidiabétiques	É	Des altérations de la glycémie, dont hyperglycémie et hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonylurées, tels le glibenclamide et le glimépiride) ou par l'insuline.	Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir 8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).
Caféine et autres dérivés des xanthines	EC	On a démontré que la caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. L'ingestion exagérée de caféine doit être évitée. La ciprofloxacine réduit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant par la ciprofloxacine et des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).
Antiarythmiques de la classe IA ou III	É	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	Comme avec d'autres fluoroquinolones, des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA (p. ex. la quinidine ou le procainamide) ou III (p. ex. l'amiodarone ou le sotalolol).

Clozapine	É	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Ciclosporine	EC	Certaines fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à des élévations transitoires des concentrations sériques de créatinine chez les patients qui reçoivent de la ciclosporine de façon concomitante.	Chez ces patients, il faut contrôler les concentrations sériques de créatinine (deux fois par semaine).
Duloxétine	É	Au cours d'études cliniques, on a démontré que l'administration concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, tels que la fluvoxamine, pouvait entraîner une augmentation de l'ASC et de la C _{max} de la duloxétine. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques sur une interaction possible avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante produise des effets	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Sulfate ferreux	EC	L'administration orale de doses thérapeutiques de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après le sulfate ferreux.
Produits enrichis de calcium (dont aliments et produits laitiers)	EC	La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible.	On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Lidocaïne	EC	Chez des sujets en bonne santé, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Méthotrexate	É	Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine. Il pourrait s'ensuivre une élévation des concentrations plasmatiques de méthotrexate, ce qui est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate.	Les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.
Métoclopramide	EC	Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui écourte le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Cations polyvalents	EC	L'administration concomitante d'une fluoroquinolone, y compris la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique, tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et VIDEX® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la fluoroquinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures à celles recherchées. L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après la prise de cations polyvalents.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une fluoroquinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits médicaux contenant de l'oméprazole entraîne une légère réduction de la C _{max} et de l'ASC de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Anticoagulants oraux	EC	L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les fluoroquinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation du rapport normalisé international (RNI).	Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).
Phénytoïne	EC	Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément la ciprofloxacine et la phénytoïne.	On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associée à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les effets indésirables liés à une dose excessive de phénytoïne.

Probénécide	EC	<p>Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine.</p> <p>L'administration orale concomitante de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) a entraîné une diminution d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation de 50 % de sa concentration dans la circulation générale.</p>	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Ropinirole	EC	<p>Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, augmentait la C_{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.</p>	On recommande de surveiller les effets indésirables liés au ropinirole et de modifier au besoin la dose pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Sildénafil	EC	<p>La C_{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine.</p>	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.
Théophylline	EC	<p>L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de théophylline et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés à la théophylline.</p> <p>Des études anétireures sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, ce qui produit une élévation des concentrations sériques de théophylline et une hausse du risque d'effets indésirables, entre autres sur le SNC.</p>	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

Tizanidine	EC	Au cours d'une étude clinique menée auprès de sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C_{max} multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C_{max}]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine. L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif.	La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
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 ($300,2 \pm 11,5$ vs $438,1 \pm 142,6$ ng h/mL).	L'administration concomitante avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

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

^bActuellement non commercialisé au Canada

Liaison aux protéines sériques

Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques est de 19 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement (apport en calcium > 800 mg), avec des produits enrichis de calcium ou avec des boissons enrichies de minéraux, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après ces préparations (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : 9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : 4.1 Considérations posologiques](#)).

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

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

9.7 Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

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

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

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistant aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens de ces autres classes (voir **PARTIE II : 13 RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES, 15 MICROBIOLOGIE**). Il n'y a pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption:

L'administration d'un seul comprimé à 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine est suivie d'une absorption rapide et importante, surtout par l'intestin grêle, et les concentrations sériques maximales sont atteintes entre une et deux heures plus tard.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %. Les concentrations sériques maximales (C_{max}) et les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont augmenté proportionnellement à la dose.

Nourriture:

La consommation de nourriture a ralenti l'absorption de la ciprofloxacine, comme le démontre l'augmentation d'environ 50 % du temps écoulé avant l'obtention des concentrations maximales, mais n'a pas modifié les autres paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine.

Distribution:

Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines est faible (de 20 à 30 %) et la substance est présente dans le plasma surtout sous une forme non ionisée. La ciprofloxacine diffuse librement dans l'espace extravasculaire. L'importance du volume de distribution à l'état d'équilibre (de 2 à 3 L/kg de poids corporel) montre que la ciprofloxacine diffuse dans les tissus,

ce qui produit des concentrations qui dépassent nettement les concentrations sériques correspondantes.

Métabolisme:

De faibles concentrations de quatre métabolites ont été observées. Les métabolites sont la déséthylenciprofloxacine (M1), la sulfociprofloxacine (M2), l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). Les métabolites M1 à M3 ont une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. Le métabolite M4, dont la concentration est la plus faible des quatre, a une activité antimicrobienne largement équivalente à celle de la norfloxacine.

Élimination:

La ciprofloxacine est en grande partie éliminée sous forme inchangée par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale est d'entre 0,18 et 0,3 L/h/kg et la clairance corporelle totale, d'entre 0,48 et 0,60 L/h/kg. La ciprofloxacine est filtrée par les glomérules et sécrétée par les tubules.

La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement attribuable à la sécrétion et à la métabolisation transintestinales actives. Un pour cent de la dose est éliminée par voie biliaire. Les concentrations biliaires de ciprofloxacine sont élevées.

Populations et affections particulières

- **Personnes âgées (≥ 65 ans):**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. L'altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation de l'exposition au médicament chez les personnes âgées, car l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Détaillée Pharmacologie chez l'humain](#)).

- **Altération de la fonction hépatique:**

Au cours d'études préliminaires menées auprès de patients présentant une cirrhose du foie chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec grave altération de la fonction hépatique) n'a toutefois pas été entièrement élucidée. Chez ces sujets, on a observé une hausse de l'incidence des nausées, des vomissements, des maux de tête et de la diarrhée (voir **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Détaillée Pharmacologie chez l'humain**).

- **Altération de la fonction rénale:**

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Chez les patients présentant une

insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre (voir 10 **PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Détaillée Pharmacologie chez l'humain**).

Certaines modifications de la dose sont recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale (voir 4 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

Détaillé Pharmacologie chez l'humain

Pharmacocinétique

La biodisponibilité relative de la ciprofloxacine administrée par voie orale sous forme de comprimé est de 70 à 80 % par rapport à une dose équivalente de ciprofloxacine administrée par voie i.v.

L'administration orale de doses uniques de 250, 500 ou 750 mg de ciprofloxacine à des groupes de trois volontaires sains de sexe masculin (âge : $22,8 \pm 3,5$ ans; poids : $68,5 \pm 9,4$ kg) a été suivie d'une absorption rapide et importante du médicament par le tractus gastro-intestinal.

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes une à deux heures après l'administration orale. Les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont aussi augmenté proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes, 12 heures après l'administration de 250, 500 et 750 mg, étaient de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sérique ($t_{1/2}$) étaient de quatre à six heures (voir Tableau 7 et Figure 1).

Tableau 7 – Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'un seul comprimé de ciprofloxacine à des volontaires sains

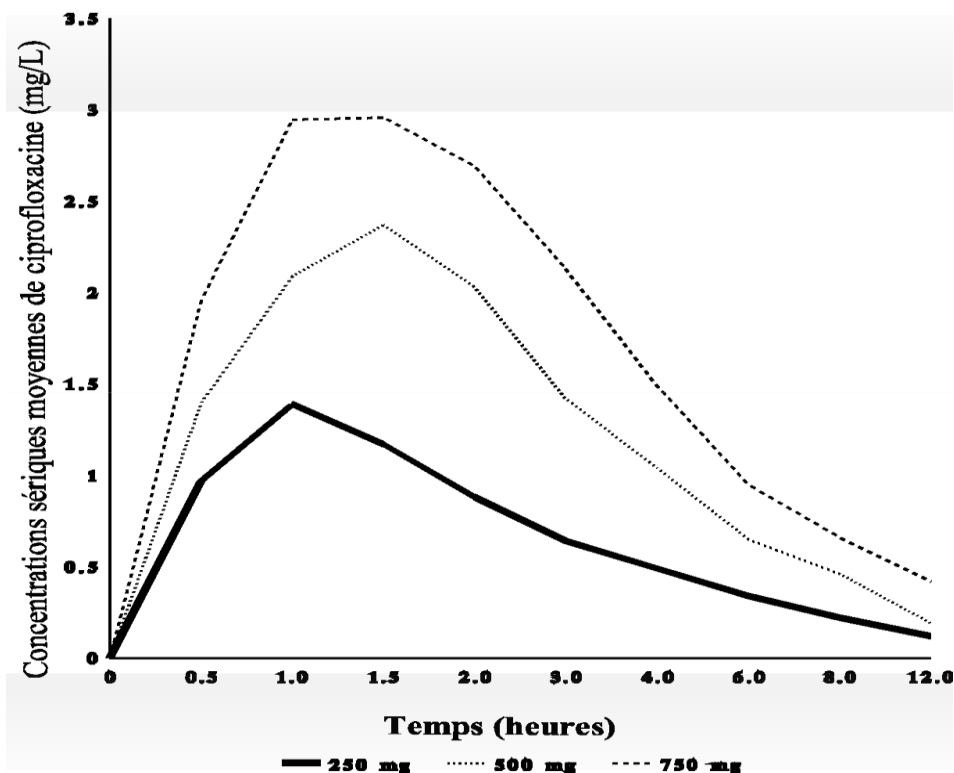
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
C_{max} (mg/L)	1,42	2,60	3,41
$t_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
$ASC_{0-\infty}$ (mg•h/L)	5,43	10,60	15,03
t_{max} (h)	1,11	1,11	1,56

Des valeurs semblables ont été obtenues après l'administration de ciprofloxacine toutes les 12 heures pendant sept jours (voir Tableau 8).

Tableau 8 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Schéma posologique	ASC_{0-12h} (mg•h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)
Ciprofloxacine, 500 mg p.o. q 12 h	13,7	2,97	1,23

Figure 1 : Concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine après l'administration d'un seul comprimé



Comprimés

Métabolisme et élimination

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, à un degré moindre, par voie extrarénale. De petites concentrations des quatre métabolites suivants ont été observées : déséthylènciprofloxacine (M1) (1,8 %), sulfociprofloxacine (M2) (5,0 %), oxociprofloxacine (M3) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M4) (0,1 %).

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

Le Tableau 10 présente les données d'un autre essai au cours duquel des sujets sains ont reçu un seul comprimé de ciprofloxacine (voir Tableau 10).

Tableau 10 – Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine

Nombre d'heures après l'administration d'un seul comprimé				
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
Concentration urinaire, mg/L (± É.T.)				
250 mg p.o.	205 (± 89)	163 (± 145)	101 (± 65)	32 (± 28)
500 mg p.o.	255 (± 204)	358 (± 206)	117 (± 86)	26 (± 10)
750 mg p.o.	243 (± 143)	593 (± 526)	169 (± 131)	55 (± 36)
Quantité excrétée, mg (± É.T.)				
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)

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ^{14}C à six volontaires sains de sexe masculin (âge : $23,7 \pm 1,89$ ans; poids : $80,2 \pm 3,45$ kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été récupérée dans les fèces, ce qui porte à croire que l'extraction hépatique suivie de l'excrétion biliaire constitue une voie extrarénale d'élimination de la ciprofloxacine. Une preuve directe d'excrétion biliaire a été obtenue chez 12 sujets (de 28 à 58 ans) porteurs d'un drain en forme de T. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été notée quatre heures après une seule administration orale de 500 mg de ciprofloxacine.

Concentrations tissulaires

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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe entre 0,2 et 0,4 heure. Le volume de distribution en équilibre dynamique ($V_{d\text{éd}}$) et le $V_{d\text{aire}}$ se situaient respectivement entre 1,7 et 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 ou 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse à neuf volontaires sains afin d'étudier l'excrétion et la distribution de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse et d'évaluer l'effet de l'importance de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques.

L'analyse portant sur un modèle pharmacocinétique à trois compartiments a permis de déterminer approximativement l'importance et la cinétique de la distribution entre deux compartiments périphériques : un compartiment s'équilibrant rapidement (V_2) et dont le taux de clairance intercompartimental est élevé, ce qui explique la baisse rapide des concentrations sériques de ciprofloxacine immédiatement après la perfusion, et un second compartiment où l'équilibre s'établit lentement et dont le taux de clairance intercompartimental est relativement lent. Ceci contribue à l'augmentation de la demi-vie terminale (de quatre à cinq heures) de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Les résultats de l'étude ont été les suivants : On a constaté que le volume de distribution en équilibre dynamique ($V_{déd}$) 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 V_2 : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique V_3 : 1,2 à 1,6 L/kg.

Le Tableau 11 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 11 – Diffusion de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides humains

Tissu/liquide	N ^{bre} de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles	6	500 mg p.o.	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 à 6
Os	4	750 mg p.o.	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg p.o.	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 à 4
Tissu prostatique	1	500 mg p.o.	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg p.o.	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Sécrétions nasales	20	500 mg p.o.	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 à 3
Tissu bronchique	10	200 mg i.v.	3,94 ± 2,5	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg i.v.	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5
Ovaires	18	100 mg i.v.	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5

Populations particulières

Personnes âgées

Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre femmes et à six hommes (âge : 67 ± 4 ans; poids : 65 ± 6 kg) dont la fonction rénale était normale pour leur âge. Les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les aires sous les courbes des concentrations sériques en fonction du temps ont été significativement plus grandes que celles observées chez dix volontaires jeunes de sexe masculin (âge : 24 ± 3 ans; poids : 72 ±

9 kg). Le délai d'obtention des concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination globale et la récupération de la ciprofloxacine dans l'urine ont été similaires dans les deux groupes.

Tableau 12 – Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et jeunes après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 250 mg

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne ± É.T.)	Volontaires jeunes (moyenne ± É.T.)
C _{max} (mg/L)	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,4
t _{max} (h)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1
t _½ (h)	3,7 ± 0,9	3,3 ± 0,6
ASC totale (mg•h/L)	7,25 ± 2,45	5,29 ± 1,21
% de la dose retrouvée dans l'urine après 24 heures	43	43

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est surtout éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale. Cette autre voie d'élimination semble compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (cinq hommes, une femme; âge : 51 ± 9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir groupe I, Tableau 13), à six sujets (trois hommes,

trois femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, Tableau 13) et à cinq sujets (deux hommes, trois femmes; âge : 63 ± 6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, Tableau 13). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime des concentrations plasmatiques. D'après les concentrations observées dans le dialysat, pas plus de 2 % de la dose ne serait éliminée par la dialyse pendant quatre heures, ce qui est moindre que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir Tableau 13).

Tableau 13 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l’administration par voie orale d’un seul comprimé à 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/s/1,73 m ²) (mL/min/1.73 m ²)	Parameter					
		C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	Demi-vie (h)	ASC totale (mg•h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	% de la dose dans l’urine (0 à 24 heures)
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 en phase terminale et	2,07 (± 0,23)	1,6 (± 0,2)	5,8 (± 0,9)	15,87 (± 2,0)		

Altération de la fonction hépatique

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

11 STOCKAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Comprimés: Conserver entre 15°C et 30°C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n’y a pas d’exigences particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

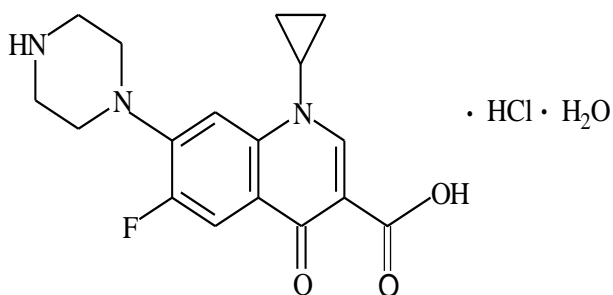
Substance pharmaceutique – Chlorhydrate de ciprofloxacine

Dénomination commune : Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

Formule Moléculaire et masse moléculaire $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$, 385.82 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Chlorhydrate de ciprofloxacine est faiblement jaunâtre aux cristaux jaune clair. Il est modérément soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le acide acétique et le méthanol, très légèrement soluble dans l'alcool déshydraté, presque insoluble dans l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, le hexane et le dichlorure de méthane. Le pH d'une solution de chlorhydrate de ciprofloxacine (1 pour 40) est de 3 à 4,5.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur lesquelles l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à dose unique, croisée, en deux phases a été menée dans des conditions de jeûne et hommes adultes en santé s'étant porté volontaire. Un sommaire des paramètres pharmacocinétiques est donné dans le tableau ci-dessous :

Comprimés de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine) (1 x 750 mg comprimé) Données Mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test Comprimés à TARO-CIPROFLOX	Référence Cipro ^{®†}	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	17363,71 17710,9 (20,6)	17384,02 17745,9 (21,4)	99,9	93,4 – 106,8
ASC _I (ng.h/mL)	17857,52 18200,4 (20,2)	17844,40 18221,9 (21,6)	100,1	93,6 – 107,0
C _{max} (ng/mL)	3247,9521 3303,478 (19,1)	3222,3760 3307,391 (24,5)	100,8	94,4 – 107,6
T _{max} (h) [§]	1,611 (39,6%)	1,774 (44,3%)		
T _{1/2} (h) [§]	4,977 (14,7%)	4,668 (11,2%)		

[†]Cipro[®] est fabriqué par Bayer Inc., acheté au Canada.

[§] exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de la topoisomérase II (ADN gyrase) et de la topoisomérase IV, enzymes qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

Résistance au médicament

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

Activité *in vitro* et *in vivo*

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

On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques :

Microorganismes aérobies 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 aérobies Gram négatif

<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Shigella flexneri</i>

Neisseria gonorrhoeae

Shigella sonnei

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

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

Microorganismes aérobies Gram positif

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Microorganismes aérobies Gram négatif

Acetobacter iwoffii

Aeromonas hydrophila

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

Salmonella enteritidis

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Vibrio vulnificus

Yersinia enterocolitica

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

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les CMI des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution (1) (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au Tableau 14.

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

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au Tableau 14. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Tableau 14 – Critères d’interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

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

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

a Norme valable seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées selon la méthode de microdilution à l’aide d’un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*)

b Norme valable seulement pour les épreuves portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées à l’aide d’un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*)

c Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées selon la méthode de microdilution à l’aide d’un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval

d Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées à l’aide d’une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO₂ à 5 %

e Norme valable seulement pour le test de dilution en gélose effectué avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini

f Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini

g Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

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

Contrôle de la qualité : Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au Tableau 15. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau 15.

Tableau 15 – Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

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

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

a Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium)

b Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* testée par la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini dans du CO₂ à 5 % à entre 35 et 37 °C pendant 20 à 24 heures

c Souche ATCC 33560 de *C. jejuni* testée par la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2,5 à 5 % de sang lysé de cheval dans un environnement microaérophile à entre 36 et 37 °C pendant 48 heures et à 42 °C après 24 heures, respectivement.

d Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée dans un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium).

e Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de diffusion par la méthode des disques à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Tableau 16 – DL₅₀ (mg/kg) dans diverses espèces

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

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

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

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

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

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

Administration parentérale : Chez les singes, une légère élévation des concentrations d'urée et de créatinine et des altérations dans les tubules rénaux distaux ont été observées dans le groupe recevant la dose la plus élevée (20 mg/kg).

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

Études sur l'effet embryotoxique

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

Développement périnatal et postnatal chez le rat

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

E. coli : test de la réparation de l'ADN (négatif)

Test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris (positif)

Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V₇₉ (négatif)

Test de transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (négatif)

Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire (positif)

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

: Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Moelle osseuse de hamster chinois

Études particulières sur la tolérabilité

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

Études sur la tolérabilité rénale

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

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

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

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

Études sur la tolérabilité articulaire

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

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

Études sur la tolérabilité rétinienne

La ciprofloxacine se lie aux structures qui contiennent de la mélanine, y compris la rétine. Les effets possibles de la ciprofloxacine sur la rétine ont été évalués au cours de diverses études sur des animaux pigmentés. La ciprofloxacine n'a pas eu d'effet sur les structures morphologiques de la rétine ni sur les résultats des examens électrorétinographiques.

Pharmacologie chez l'animal détaillée

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à

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

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

Effets bronchodilatateurs

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

Effets sur le système nerveux central (SNC)

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

Effets gastro-intestinaux

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

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

Effet sur la glycémie et les triglycérides sériques

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. PrCIPRO® (Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets, 250 mg, 500 mg and 750 mg),
Submission Control No. 248370, Product Monograph, Bayer Inc. (June 21, 2021)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

LISEZ CE QUI SUIT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER LE MÉDICAMENT EFFICACEMENT ET SANS DANGER

P^rTARO-CIPROFLOX

comprimés de ciprofloxacin USP

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser **TARO-CIPROFLOX** 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 **TARO-CIPROFLOX**.

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que TARO-CIPROFLOX 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 :
 - épilepsie
 - dépression nerveuse
 - confusion
 - autres symptômes
- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que TARO-CIPROFLOX :
 - 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 « **Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ...** »
 - Voir la section « **Quels sont les effets secondaires possibles de TARO-CIPROFLOX ?** »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si TARO-CIPROFLOX vous convient.

À quoi servent TARO-CIPROFLOX?

Les médicaments antibactériens comme TARO-CIPROFLOX ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume.

TARO-CIPROFLOX est utilisé pour traiter les infections causées par des bactéries. Ceux-ci incluent les infections de:

- Voies respiratoires
- Voies urinaires
- Prostate
- Peau et tissus mous
- Os et articulation

Il est également utilisé pour éliminer les méningocoques (un type de bactérie) du nasopharynx (zone supérieure de la gorge) chez les patients non infectés par la méningite

Il est également utilisé pour traiter les affections suivantes :

- Diarrhée causée par des infections bactériennes
- La fièvre typhoïde
- Gonorrhée non compliquée

Quel est le mode d'action de TARO-CIPROFLOX?

TARO-CIPROFLOX est une antibiotiques qui éliminent les bactéries qui causent l'infection des voies urinaires.

Quels sont les ingrédients des TARO-CIPROFLOX comprimés?

Ingrédient médicinal : ciprofloxacine, sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, amidon (maïs) et talc. L'enrobage du comprimé contient également de l'hypromellose, du polyéthylène glycol et du dioxyde de titane.

Forme posologique des comprimés TARO-CIPROFLOX :

Comprimés TARO-CIPROFLOX : 250 mg, 500 mg et 750 mg.

TARO-CIPROFLOX 250 mg

Comprimés pelliculés ronds, blancs à blanc cassé, portant l'inscription « **RX709** » gravée sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés TARO-CIPROFLOX à 250 mg sont offerts en flacons HDPE de 100 unités.

TARO-CIPROFLOX 500 mg

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de caplets, portant l'inscription « **RX710** » gravée sur une face et rien sur l'autre. Les comprimés TARO-CIPROFLOX à 500 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100.

TARO-CIPROFLOX 750 mg

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de caplets, gravés « **RX711** » d'un côté et rien de l'autre. Les comprimés de TARO-CIPROFLOX à 750 mg sont offerts en flacons de PEHD de 100.

N'utilisez pas TARO-CIPROFLOX dans les cas suivants :

- Allergie à la ciprofloxacine ou à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones.
- Allergie à l'un des ingrédients du médicament (voir « Quels sont les ingrédients des TARO-CIPROFLOX? »)
- Prise de tizanidine (ZANAFLEX[®]) un médicament qui détend les muscles. Des effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension pourraient survenir.
- Prise d'agomélatine⁴ un type de médicament utilisé pour traiter la dépression. Les concentrations sériques d'agomélatine pourraient augmenter et provoquer d'autres effets indésirables, dont une toxicité hépatique.

⁴ Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez- vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser TARO-CIPROFLOX. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.

- Antécédents de crises épileptiques ou avez d'autres problèmes de santé ou prenez des médicaments qui pourraient provoquer des convulsions.
- Rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace QT).
- Vous prenez des médicaments qui peuvent affecter votre rythme cardiaque tels que des antiarythmiques de classe IA ou III qui peuvent provoquer un allongement de l'intervalle QT
- Suffrez d'hypokaliémie (faible taux sanguin de potassium).
- Maladie ou atteinte hépatique ou rénale.

- Grossesse ou allaitement, présent ou prévu.
- Âge de moins de 18 ans.
- avez des antécédents de problèmes tendineux (tels que douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) liés à l'utilisation d'antibiotiques fluoroquinolones.
- Myasthénie grave, un trouble musculaire.
- Anévrisme de l'aorte (renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin).
- Trouble appelé « maladie anévrismale », soit renflement anormal d'un quelconque gros vaisseau sanguin, chez vous ou chez un membre de votre famille
- Dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte)
- Syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet
- Hypertension
- Athérosclérose, soit durcissement des vaisseaux sanguins

Autres avertissements à connaître :

L'utilisation de TARO-CIPROFLOX trop longtemps ou pas assez longtemps peut rendre la bactérie résistante et votre infection peut ne pas être résolue. Votre médecin vous dira exactement pendant combien de temps vous devez prendre TARO-CIPROFLOX.

Modifications de la glycémie

Les médicaments comme TARO-CIPROFLOX peuvent augmenter et réduire la glycémie chez les patients atteints de diabète. De graves cas d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant mené au coma ou au décès ont été associés à des médicaments comme TARO-CIPROFLOX. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par TARO-CIPROFLOX.

TARO-CIPROFLOXACIN peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Pendant le traitement par TARO-CIPROFLOX :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires)
- Arrêtez de prendre TARO-CIPROFLOX et 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.

Les quinolones, dont TARO-CIPROFLOX, ont été associées à une distension ou renflement d'un gros vaisseau sanguin appelée « l'aorte » (anévrisme de l'aorte) et à une déchirure de la paroi de l'aorte (dissection de l'aorte).

- Vous êtes plus exposé à ces troubles si :
 - o vous êtes âgé
 - o vous souffrez ou avez des antécédents familiaux d'anévrisme

- o vous souffrez d'un anévrisme de l'aorte ou d'une dissection de l'aorte
- o vous souffrez du syndrome de Marfan, du syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, d'artérite de Takayasu, d'artérite à cellules géantes ou de la maladie de Behçet
- o vous souffrez d'hypertension ou d'athérosclérose.

- Obtenez de l'aide immédiate si vous rencontrez :
 - o douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos,
 - o une sensation de pulsation dans votre abdomen,
 - o vertiges ou perte de connaissance,

Des troubles des tendons peuvent survenir dans les 48 premières heures du traitement.

Maladie associée à Clostridium difficile (MACD)

TARO-CIPROFLOX peut causer des infections du côlon causées par une bactérie appelée clostridium difficile. La gravité de ces infections peut varier d'une diarrhée légère à une colite mortelle (inflammation du côlon). Si vous souffrez de diarrhée ou d'autres symptômes de colite, parlez-en à votre médecin. Les symptômes de la colite peuvent inclure des douleurs ou des crampes d'estomac, des saignements rectaux, une urgence ou une incapacité à aller à la selle, de la fatigue, une perte de poids et de la fièvre.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques graves peuvent survenir lors de la prise de TARO-CIPROFLOX. Arrêtez de prendre TARO-CIPROFLOX et consultez votre médecin si vous présentez l'une des réactions allergiques suivantes :

- hypotension sévère (pression artérielle basse)
- crise d'épilepsie
- perte de conscience
- picotements
- œdème de Quincke (gonflement des couches profondes de la peau, y compris gonflement de la langue, de la gorge ou du visage)
- essoufflement
- urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées et autres réactions cutanées.

Effets indésirables psychiatriques (mentaux)

Des effets indésirables psychiatriques (mentaux) peuvent survenir lors de la prise de TARO-CIPROFLOX. Arrêtez de prendre TARO-CIPROFLOX et consultez votre médecin si vous présentez l'une des réactions allergiques suivantes :

- psychose, hallucinations, paranoïa (voir, entendre ou croire des choses qui ne sont pas réelles)
- dépression ou pensées suicidaires
- anxiété, agitation, agitation ou nervosité
- confusion, désorientation ou troubles de l'attention
- insomnie ou cauchemars
- problèmes de mémoire

Problèmes ophtalmiques (yeux)

Si vous éprouvez des problèmes de vision pendant que vous prenez TARO-CIPROFLOX, communiquez

immédiatement avec un ophtalmologiste.

Neuropathie périphérique (nerfs endommagés en dehors du cerveau et de la moelle épinière)

Des lésions nerveuses peuvent survenir en prenant TARO-CIPROFLOX. Arrêtez de prendre TARO-CIPROFLOX et consultez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse dans les mains ou les pieds
- diminution de la sensation de toucher léger, de douleur, de température, de sens de position, de vibration et/ou de force motrice

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 TARO-CIPROFLOX :

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique VIDEX[®] (didanosine); **des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris comprimé de ciprofloxacine USP, 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 TARO-CIPROFLOX : »).
- les antidiabétiques (p. ex. Glyburide, 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 tizanidine, la duloxétine, les méthylxanthines, le sevelamer;
 - le sucralfate, la oméprazole, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, le probénécide;
 - sulfate ferreux, produits enrichis en calcium (y compris aliments et produits laitiers),
 - antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine
 - le méthotrexate, le métoclopramide, la ciclosporine le carbonate de lanthane et le zolpidem.

Comment prendre TARO-CIPROFLOX :

- La prise de TARO-CIPROFLOX doit être prise selon les prescriptions de votre médecin à peu près à la même heure chaque jour. Prenez TARO-CIPROFLOX avec de la nourriture ou

à jeun.

- Ne prenez pas TARO-CIPROFLOX ne doit pas être pris avec des produits laitiers (comme du lait ou du yogourt) ou des jus enrichis en calcium seuls.; h Cependant, vous pouvez prendre TARO-CIPROFLOX peut être pris avec un repas qui contient ces produits (voir « Les produits suivants peuvent interagir avec TARO-CIPROFLOX »).
- Ne prenez pas TARO-CIPROFLOX avec des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.
- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par TARO-CIPROFLOX.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par TARO-CIPROFLOX.
- Avalez le comprimé TARO-CIPROFLOX 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 6 heures avant ou 2 heures après la prise de TARO-CIPROFLOX :
 - Antiacides ou suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium
 - Sucralfate
 - VIDEX (didanosine) comprimés à croquer/tamponnés ou poudre pédiatrique
 - Suppléments contenant du fer ou du zinc
 - Tout produit (supplément ou nourriture) contenant plus de 800 mg de calcium

Ne prenez pas TARO-CIPROFLOX pour un autre trouble et ne donnez de comprimés ou de suspension à personne.

- Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, TARO-CIPROFLOX doit être pris exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive de TARO-CIPROFLOX pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par TARO-CIPROFLOX (résistance). Cela signifie que TARO-CIPROFLOX pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament. Vous devez prendre TARO-CIPROFLOX aussi longtemps que votre médecin vous le prescrit, même après avoir commencé à vous sentir mieux. L'arrêt d'un antibiotique trop tôt peut entraîner l'échec de la guérison de votre infection.

Dose habituelle :

Votre 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 pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de TARO-CIPROFLOX, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre régional de contrôle antipoison, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre TARO-CIPROFLOX et que :

- 6 heures ou plus avant votre prochaine dose prévue, prenez immédiatement la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à votre heure habituelle.
- Moins de 6 heures avant votre prochaine dose prévue, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à votre heure habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser une dose oubliée. Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires possibles de TARO-CIPROFLOX ?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir en prenant TARO-CIPROFLOX. Si vous présentez des effets secondaires non mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Tous les médicaments, y compris TARO-CIPROFLOX, peuvent provoquer des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Arrêtez de prendre TARO-CIPROFLOX et communiquez avec votre médecin si :

- vous avez une réaction cutanée semblable à un coup de soleil lorsque vous êtes exposé au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Effets secondaires auto-limitants :

- sensation d'étourdissement
- insomnie (difficulté à dormir)
- cauchemars

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez sans tarder des soins
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare			
Digestif: <ul style="list-style-type: none"> • vomissements • douleurs gastro-intestinales et abdominales (maux de ventre) • flatulence (gaz) • dyspepsie (indigestion/brûlures d'estomac) • diminution de l'appétit et de l'apport alimentaire 		√	
Hémique et lymphatique : <ul style="list-style-type: none"> • éosinophilie (une concentration élevée d'éosinophiles, un type de globule blanc) 		√	
Musculo-squelettique : <ul style="list-style-type: none"> • arthralgie (douleur articulaire) 			√
Peau: <ul style="list-style-type: none"> • prurit (démangeaisons), • urticaire (urticaire et/ou éruptions cutanées) 			√
Urogénital: <ul style="list-style-type: none"> • insuffisance rénale (fonction rénale anormale/mauvaise) 		√	
Peu fréquent			

<p>Réaction allergique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • éruption, • diathèse hémorragique (facile à saigner ou à faire des ecchymoses), • alopecie (plaques de chute de cheveux), • hyperpigmentation, • dermatite exfoliative (peau qui pèle), • purpura (sang ou taches violettes sur la peau) • œdème allergique ou angio-œdème (gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou des muqueuses) • difficulté à avaler ou à respirer, bronchospasme (respiration sifflante), • tachycardie (battements cardiaques irréguliers ou rapides) ou évanouissements 			v
<p>Cardiovasculaire:</p> <ul style="list-style-type: none"> • angine de poitrine (douleur thoracique), arrêt cardiaque (perte soudaine de la fonction cardiaque), trouble cérébrovasculaire (troubles qui affectent l'apport sanguin au cerveau), infarctus du myocarde (crise cardiaque), souffle cardiaque (souffle cardiaque), arrêt cardiorespiratoire (perte de fonction cardiaque et respiration), collapsus cardiovasculaire (perte de conscience due à une perte de flux sanguin vers le cerveau) • embolie pulmonaire (blocage de l'artère dans le poumon) • phlébite (inflammation des veines), thrombophlébite (inflammation veineuse due à un caillot sanguin), thrombose cérébrale (caillot sanguin d'une veine cérébrale dans le cerveau), péricardite (inflammation du sac entourant le cœur) • vasodilatation (expansion des vaisseaux sanguins, bouffées de chaleur), hypotension (pression artérielle basse), hypotension orthostatique (pression artérielle basse/étourdissements en position debout) 			v

<p>Digestif:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sécheresse buccale, dysphagie (difficulté à avaler), moniliase (infection à levures de la bouche et de la gorge), moniliase gastro-intestinale (infection à levures dans l'intestin), ictère cholestatique, hépatomégalie (hypertrophie du foie) abdomen hypertrophié, stomatite (gonflement de la bouche ou des lèvres), stomatite et stomatite ulcéreuse (ulcères dans la bouche), décoloration des dents • œsophagite (irritation ou inflammation de l'œsophage), glossite (gonflement de la langue), iléus (occlusion intestinale), augmentation de l'appétit, perforation intestinale (trou dans la paroi de l'estomac), constipation • méléna (selles noires ou goudroneuses), ténésme (crampes douloureuses rectales), mégacôlon toxique (incapable d'évacuer les gaz ou les matières fécales du côlon), saignement gastro-intestinal ou hémorragie • colite pseudomembraneuse • ou colite associée aux antibiotiques (inflammation de l'intestin liée à l'utilisation d'antibiotiques), peut être fatale dans de très rares cas • augmentation de la lipase (taux plus élevé de lipase dans le sang) 		v	
<p>Hémique et lymphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucopénie, anémie, leucocytose (modifications du nombre de globules blancs) thrombocytopénie ou thrombocytémie (modifications du taux de plaquettes) • taux anormal de prothrombine (un facteur de coagulation) ou augmentation de l'amylase (augmentation des niveaux de l'enzyme amylase), acidose (augmentation de l'acidité dans le sang et les tissus corporels) • vascularite rénale (inflammation des parois des vaisseaux sanguins des reins), bulles hémorragiques et petits nodules (éruption papuleuse) avec formation de croûtes montrant une atteinte vasculaire 		v	
<p>Hépatique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • troubles hépatiques : ictère (jaunissement de la peau ou des yeux), urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles pâles • dommages au foie, • tests anormaux de la fonction hépatique, • insuffisance hépatique (troubles hépatiques), ictère, hépatite non infectieuse 			v

<p>Hyperglycémie (augmentation de la glycémie) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • urination fréquente, • la soif, • faim, • fatigue, • Vision floue, • mal de tête, • difficulté à se concentrer 	v		
<p>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • changement d'humeur • changement de vision • confusion • vertiges, • rythme cardiaque rapide • sentiment de faiblesse • mal de tête, • faim • secouant • transpiration, • la faiblesse, 		v	
<p>Santé mentale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • anxiété • confusion, délire • dépression, • se sentir agité • agité ou nerveux, difficulté à dormir • pensées ou actions suicidaires et comportements d'automutilation, • hallucinations, réaction maniaque (troubles mentaux) • incapacité à penser clairement ou à faire attention • désorientation • perte de mémoire • phobie • paranoïa ou perte de contact avec la réalité • absence de réponse • (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours) 			v

<p>Musculo-squelettique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • douleur dans les extrémités, courbatures, troubles articulaires (gonflement ou raideur des articulations), arthrite (inflammation des articulations), goutte (poussée d'arthrite) • myalgie (douleurs musculaires), augmentation du tonus musculaire et crampes, myoclonies (spasmes musculaires), rhabdomyolyse (rupture et fuite des fibres musculaires) 			√
<p>Neurologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsions (convulsions) • tremblements • secouant • mal de tête • dysphasie (trouble du langage) 			√
<p>Réaction de photosensibilité : sensibilité à la lumière, formation de cloques sur la peau</p>			√
<p>Augmentation de la pression dans votre crâne :</p> <ul style="list-style-type: none"> • vision floue ou diplopie (vision double) • mal de tête • la nausée 		√	
<p>Sens spéciaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Yeux : votre vue s'aggrave ou change (ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours), troubles visuels (clignotement des lumières, changements dans la perception des couleurs, luminosité excessive des lumières), chromatopsie (vision anormale des couleurs), daltonisme, conjonctivite (œil rose), opacité cornéenne (cicatrisation et opacification de la cornée), douleur oculaire, nystagmus (mouvements oculaires incontrôlés) • Oreilles : douleur aux oreilles, perte auditive, acouphènes (perte d'audition), • problèmes d'odorat et de goût, perte d'appétit (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours). 			√
<p>Symptômes d'une infection :</p> <ul style="list-style-type: none"> • fièvre, frissons, somnolence • fièvre médicamenteuse 		√	
<p>Douleur, inflammation ou rupture des tendons (ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours)</p>			√

<p>Urogénital:</p> <ul style="list-style-type: none"> • augmentation de la créatinine sanguine, insuffisance rénale aiguë, albuminurie (augmentation de l'albumine dans les urines), dysurie (douleur pendant la miction), rétention urinaire, • leucorrhée (modifications des pertes vaginales), vaginite (inflammation du vagin) ou moniliase vaginale, candidurie (infection urinaire à levures), • saignement urétral (sang dans l'urine), miction fréquente • insuffisance rénale (insuffisance rénale), hématurie (sang dans l'urine), cristallurie (cristaux dans l'urine) ou néphrite tubulo-interstitielle (un type d'inflammation des voies urinaires), • anomalie électrolytique (perte de fluides corporels), hypercalcémie (augmentation du calcium dans le sang), hypocalcémie (diminution du calcium dans le sang), cystite hémorragique (inflammation de la vessie), polyurie (miction fréquente), calculs rénaux (calculs rénaux) 		√	
Très rare			
<p>Digestif:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pancréatite (inflammation du pancréas) 		√	
<p>Hémique et lymphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie hémolytique (un type particulier de réduction du nombre de globules rouges), • granulocytopenie, agranulocytose (diminution d'un type de globules blancs) ou pancytopenie (chute extrême de toutes les numérations globulaires) pouvant mettre la vie en danger ; ou dépression de la moelle osseuse, qui peut également mettre la vie en danger • vascularite (inflammation des parois des vaisseaux) 		√	
<p>Hépatique:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nécrose hépatique évoluant très rarement vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital (mort des cellules hépatiques conduisant très rarement à une insuffisance hépatique menaçant le 			√

<p>Hypersensibilité :</p> <ul style="list-style-type: none"> • pétéchies (petites éruptions cutanées hémorragiques localisées sous la peau), • érythème polymorphe, érythème noueux (éruptions cutanées diverses, cloques, desquamation ou éruptions cutanées), • Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique pouvant engager le pronostic vital (réactions allergiques cutanées sévères) • réaction semblable à la maladie sérique (une réaction allergique) 			√
<p>Santé mentale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • psychose toxique (psychose induite par une substance) 			√
<p>Musculo-squelettique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • aggravation de la myasthénie grave (une maladie musculaire) avec des symptômes tels que : faiblesse, difficulté à marcher, à avaler, paupières tombantes (ne pas utiliser TARO-CIPROFLOX si vous souffrez de 			√
<p>Neurologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • migraine 		√	
Inconnu			
<p>Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (éruption pustuleuse)</p> <p>Anévrisme aortique (renflement anormal d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte)/Dissection aortique (déchirure de la paroi de l'aorte) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • vertiges • perte de conscience • sensation de pulsation dans l'abdomen • douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos 			√
<p>Colite à Clostridium difficile (troubles intestinaux graves) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante, • diarrhée sanglante ou aqueuse avec ou sans fièvre et douleur ou sensibilité à l'estomac, • douleurs/crampes abdominales ou d'estomac, • sang/mucus dans les selles 			√
<p>Épistaxis (hémorragie aiguë du nez ou saignement de nez)</p>		√	

Gynécomastie (gonflement du tissu mammaire chez les hommes)		√	
Lymphadénopathie (ganglions lymphatiques enflés)		√	
Neuropathie (trouble nerveux) : neuropathie périphérique et polyneuropathie (troubles associés au système nerveux tels que douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse des mains et des pieds)			√
Allongement de l'intervalle QT (troubles cardiaques) et autres effets cardiovasculaires : rythme cardiaque irrégulier, arythmie ventriculaire ou torsades de pointes (rythme cardiaque anormal, rythme cardiaque irrégulier mettant la vie en danger, altération du rythme cardiaque)			√

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 d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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.

Stockage:

Conservez les comprimés à 15 °C à 30 °C.

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

Pour plus de renseignements sur TARO-CIPROFLOX :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada, (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>) ou ou en téléphonant le fabricant Sun Pharma Canada Inc. au 1-866-840-1340.

Le présent dépliant a été préparé par :

Sun Pharma Canada Inc.
Brampton, Ontario
L6T 1C1

Dernière révision : le 21 janvier 2022

Toutes les autres marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.