

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Pr **NRA-CIPROFLOXACIN**

Comprimés de ciprofloxacine

Comprimés, 250 mg, 500 mg et 750 mg ciprofloxacine
(sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine), voie orale

Pharmacopée britannique (BP)

Antibactérien

Nora Pharma Inc.,
1565, boul. Lionel-Boulet,
Varenes, Québec, J3X 1P7

Date d'approbation initiale :
05 septembre 2019

Date de révision :
18 mai 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263731

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	05/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 DOSE OUBLIÉE	05/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	05/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE DES MATIÈRES

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 IMPORTANTES »	8
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
4.1 Considérations posologiques	9
4.2 Dose recommandée et modification posologique pour les adultes	9
4.4 Administration	11
4.5 Dose oubliée.....	11
5. SURDOSAGE	11
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	18
8. EFFETS INDÉSIRABLES	18
8.1 Aperçu des effets indésirables	18
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	18
8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques	19
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	21
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22

9.2 Interactions médicament-comportement.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement	22
9.4 Interactions médicament-médicament	22
9.5 Interactions médicament-aliment	28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	28
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire	28
10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE	28
10.1 Mode d'action	28
10.3 Pharmacocinétique	29
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	36
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	36
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
14 ESSAIS CLINIQUES	38
The clinical trial data on which the original indication was authorized is not available	38
14.2 Études de biodisponibilité comparative	38
15. MICROBIOLOGIE	38
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	42
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	48

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

NRA-Ciprofloxacin (comprimés de ciprofloxacin, BP) peut être indiqué pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches sensibles des microorganismes indiqués.

Infections des voies respiratoires

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique causées par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Pneumonie lobaire 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 NRA-Ciprofloxacin aux patients présentant des exacerbations bactériennes aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique simple/non compliquée (soit les patients ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique sans facteurs de risque sous-jacents).¹

NRA-Ciprofloxacin n'est pas indiqué 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, NRA-Ciprofloxacin doit être administré en alternance avec d'autres agents actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent

¹ 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; 15(Suppl A):1A-8A.

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.

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 NRA-Ciprofloxacine 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 causées par :

Enterobacter cloacae

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Diarrhée infectieuse (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué) causée 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) causée 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 l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de NRA-Ciprofloxacine, et d'autres antibiotiques, il faut utiliser NRA-Ciprofloxacine seulement pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

Réserver l'emploi de NRA-Ciprofloxacine 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 NRA-Ciprofloxacine 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. NRA-Ciprofloxacine n'est pas recommandé chez les personnes 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

- NRA-Ciprofloxacine (comprimés de ciprofloxacine BP) est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à tout antibactérien de la famille des fluoroquinolones ou à un des excipients. Une liste exhaustive figure à la rubrique [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).
- L'administration concomitante de NRA-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 NRA-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 IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris NRA-Ciprofloxacine, 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 les comprimés de 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 la ciprofloxacine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire](#)).
- Les fluoroquinolones, y compris NRA-Ciprofloxacine, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les patients de tout âge. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur](#)).
- Les fluoroquinolones, y compris NRA-Ciprofloxacine peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer NRA-Ciprofloxacine 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 la ciprofloxacine. NRA-Ciprofloxacine doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épiléptogène (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur le système nerveux](#)).
- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant NRA-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.

NRA-Ciprofloxacine (comprimés de ciprofloxacine, BP) peut 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 qui contiennent du magnésium ou de l'aluminium.

4.2 Dose recommandée et modification posologique pour les adultes

Adultes

Les posologies recommandées de comprimés NRA-Ciprofloxacine sont les suivantes :

Tableau 1 – Posologies par voie orale recommandées

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Intervalle posologique	Dose quotidienne
Voies urinaires	légère, moyenne	250 mg	q12h	500 mg
	grave, compliquée	500 mg	q12h	1000 mg
Prostatite bactérienne chronique	asymptomatique, légère, moyenne	500 mg	q12h	1000 mg
Voies respiratoires	légère, moyenne	500 mg	q12h	1000 mg
Os et articulations Peau et tissus mous	grave ^a , compliquée	750 mg	q12h	1500 mg
Diarrhée infectieuse	légère, moyenne, grave	500 mg	q12h	1000 mg
Gonorrhée génito-urinaire et extragénitale	non compliquée	500 mg	once	500 mg
Fièvre typhoïde	légère, moyenne	500 mg	q12h	1000 mg
<i>Neisseria meningitidis</i> Colonisation du rhino-pharynx	portage	750 mg	once	750 mg
Sinusite aiguë	moyenne	500 mg	q12h	1000 mg

^a 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, Pharmacologie détaillée 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 NRA-Ciprofloxacine. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 2 : 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 -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 2. 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) =

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

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

Unités traditionnelles (mL/min) =

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

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

Altération de la fonction hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'une altération de la fonction hépatique.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. NRA-Ciprofloxacine 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

NRA-Ciprofloxacine doit être administré au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'un antiacide et d'un supplément de minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, ainsi que de sucralfate, de VIDEX^{MD} (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 on doit éviter de le prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer 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 le patient oublie une dose, elle peut être prise en tout temps, mais pas moins de 6 heures avant l'heure prévue pour la prochaine dose. S'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose, on doit omettre de prendre la dose oubliée et poursuivre le traitement tel que prescrit avec la prochaine dose à l'horaire.

Il ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli.

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 avec le centre antipoison régional.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration /composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 250 mg, 500 mg et 750 mg	Amidon de maïs, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc purifié

Comprimés NRA-Ciprofloxacine à 250 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds (circulaires) et biconvexes, avec '250' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés NRA-Ciprofloxacine à 500 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsules biconvexes, avec '500' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Comprimés NRA-Ciprofloxacine à 750 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsules biconvexes, avec '750' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 50 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#)

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

NRA-Ciprofloxacine n'est pas recommandé pour le traitement des infections à pneumocoques, en raison de son efficacité insuffisante contre *Streptococcus pneumoniae*.

Appareil cardiovasculaire

On a démontré que la ciprofloxacine allongeait 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 EFFETS 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.

On doit 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

Perturbation de la glycémie

Les fluoroquinolones, dont NRA-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 NRA-Ciprofloxacine doit être abandonné sur-le-champ et un traitement approprié doit être instauré (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

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

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

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

Il peut y avoir une hausse des transaminases et de la phosphatase alcaline ou un ictère cholestatique pendant le traitement par NRA-Ciprofloxacine, surtout en cas d'atteinte hépatique antérieure (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris la ciprofloxacine (voir [8 EFFETS 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 NRA-Ciprofloxacine 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, pancytopénie 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 qui prennent de la ciprofloxacine.

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris NRA-Ciprofloxacine, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves effets indésirables, dont le décès et la nécessité d'une ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie grave.

Il ne faut pas administrer NRA-Ciprofloxacine chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Tendinite et rupture de tendon

Une tendinite et une rupture de tendon (surtout de tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir pendant le traitement par une fluoroquinolone, dont NRA-Ciprofloxacine, 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 NRA-Ciprofloxacine (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut cesser le traitement par NRA-Ciprofloxacine 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 NRA-Ciprofloxacine 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.

NRA-Ciprofloxacine ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une fluoroquinolone.

Effets sur le système nerveux central

Réactions indésirables psychiatriques

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru de réactions indésirables psychiatriques, y compris les suivantes : psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa; dépression ou idées suicidaires; anxiété, agitation ou nervosité; confusion, délire, désorientation ou troubles de l'attention; insomnie ou cauchemars, et troubles de la mémoire. Des cas de suicide ou de tentative de suicide ont été signalés, surtout chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent de dépression.

Ces réactions peuvent survenir après la première dose. En cas de telles réactions chez un patient traité par la ciprofloxacine, on doit abandonner le traitement par NRA-Ciprofloxacine et prendre les mesures voulues (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Réactions indésirables touchant le système nerveux central

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru de crises épileptiques (convulsions), à une hausse de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation de tête légère. Des cas d'état de mal épileptique ont également été signalés. Comme les autres fluoroquinolones, NRA-Ciprofloxacine doit être utilisé avec prudence en présence d'un trouble soupçonné ou connu du système nerveux central (SNC) pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave et épilepsie) ou d'autres facteurs de risque pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains traitements médicamenteux et dysfonctionnement rénal). En cas de telles réactions chez un patient traité par la ciprofloxacine, on doit abandonner le traitement par NRA-Ciprofloxacine sur-le-champ et prendre les mesures voulues (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Troubles de la vue

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

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivomotrice 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 la ciprofloxacine.

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

Appareil rénal

Une cristallurie liée à la ciprofloxacine a été observée que dans de rares cas 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, NRA-Ciprofloxacine 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 les humains](#)).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire NRA-Ciprofloxacine s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

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 la ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. NRA-Ciprofloxacine ne doit pas être administré 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 la ciprofloxacine.

7.1.2 Allaitement

L'innocuité de la 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 NRA-Ciprofloxacine 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 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage. NRA-Ciprofloxacine n'est pas recommandé 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 Pharmacologie détaillée chez l'humain](#))

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques

peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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 seulement d'intensité légère ou modérée.

8.3 Effets indésirables peu courants observés dans les 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 de 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 cardiovasculaire : 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 cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, entérocolite mucomembraneuse menaçant le pronostic vital, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, dyschromie dentaire, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

Sang et système lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, 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, hypoesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgésie 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: Effets sur le système nerveux](#)). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, 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 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 : hématologique, 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 Effets indésirables observés après la mise en marché

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : pustulose 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 médicament-comportement

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des effets indésirables semblables ont été 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 et faire les modifications nécessaires de la posologie.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine est contre-indiquée chez les traités en concomitance par l'agomélatine^a ou la tizanidine, car il pourrait s'ensuivre 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.

a Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle

9.3 Interactions médicament-comportement

Conduite de véhicules 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 EFFETS 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 4 : Interactions médicament-médicament établies ou possible

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agomélatine	T	Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'interaction avec la ciprofloxacine. La fluvoxamine, un 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 de la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Caféine et autres dérivés des xanthines	CT	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 (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant par la ciprofloxacine et des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).
Antiarythmiques de la classe IA ou III	C	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 sotalol).
Clozapine	É	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	concomitant par la ciprofloxacine.
Cyclosporine	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 cyclosporine 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 semblables.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Sulfate ferreux	EC	L'administration orale de doses thérapeutiques de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après le sulfate ferreux.
Produits enrichis de calcium (dont aliments et produits laitiers)	EC	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.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 par la ciprofloxacine 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 (énoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits médicinaux 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 la 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 de la ciprofloxacine et de 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	Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine. 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.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Ropinirole	EC	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,	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.

Dénomination commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		augmentait la C _{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	
Sildénafil	EC	La C _{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine.	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit de la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.
Théophylline	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de théophylline et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés à la théophylline. Des études antérieures sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, ce qui produit une élévation des concentrations sériques de théophylline et une hausse du risque d'effets indésirables, entre autres sur le SNC.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.
Tizanidine	EC	Au cours d'une étude clinique menée auprès de sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C _{max} multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C _{max}]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine. L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif.	La tizanidine ne doit pas être administrée avec NRA-Ciprofloxacine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Zolpidem	EC	Chez les 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 ± 115,5 vs 438,1 ± 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

^a Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle

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-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests 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 NRA-Ciprofloxacine.

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode 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 résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens de ces autres classes (voir **PARTIE II : [13](#)**

[RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, 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 et 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 déséthylènegiprofloxacine (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 la métabolisation transintestinales actives. Un pour cent de la dose est éliminé 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, Pharmacologie détaillée 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, Pharmacologie détaillée 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, Pharmacologie détaillée 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](#)).

Pharmacologie détaillée 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 5 et Figure 1).

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'un seul comprimé de ciprofloxacine à des volontaires sains

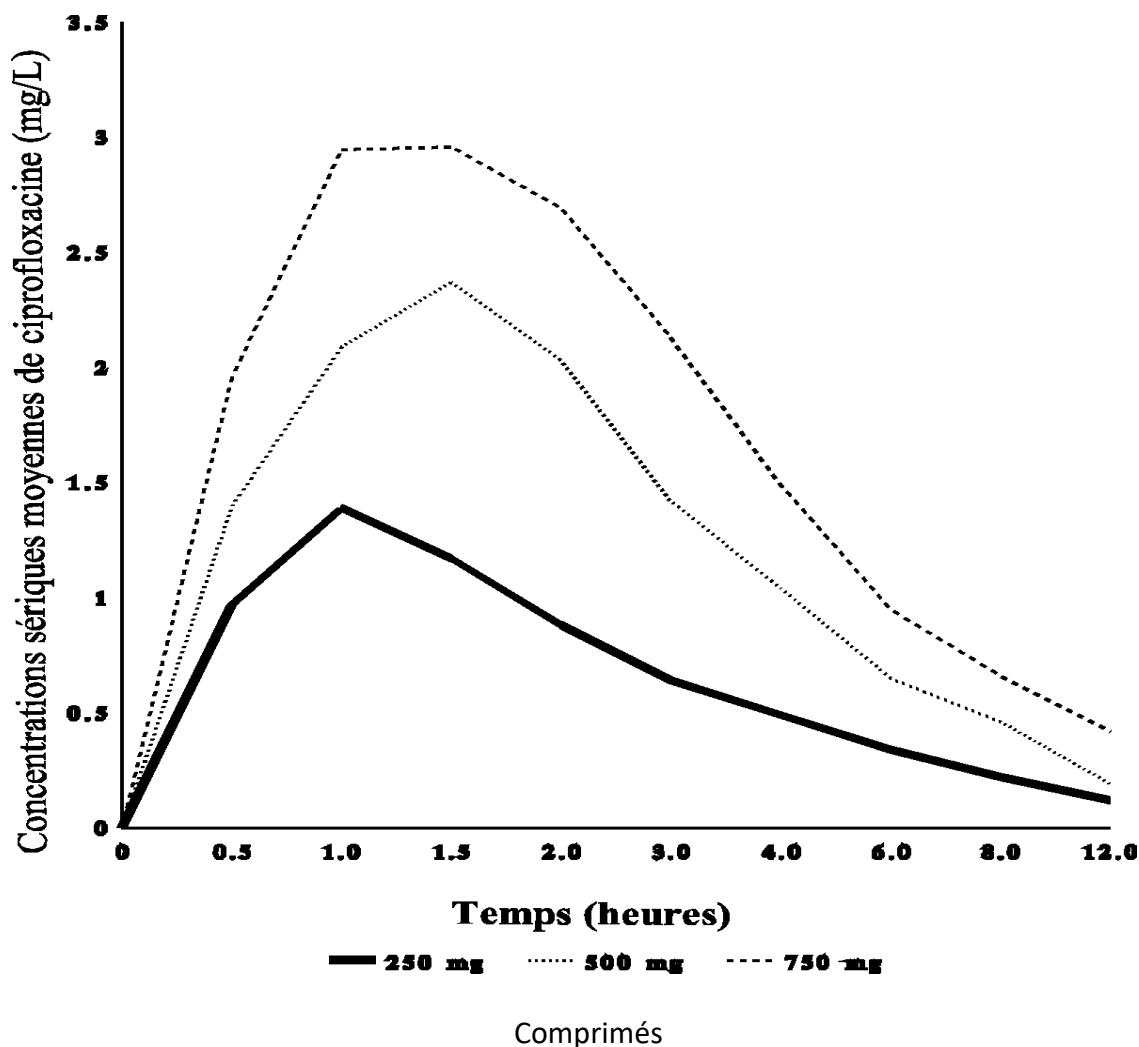
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
C_{max} (mg/L)	1,42	2,60	3,41
$t_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
$ASC_{0-\infty}$ (mg•h/L)	5,43	10,60	15,03
T_{max} (h)	1,11	1,11	1,56

Des valeurs semblables ont été obtenues après l'administration de ciprofloxacine toutes les 12 heures pendant sept jours (voir Tableau 6).

Tableau 6 : 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



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

Le Tableau 7 présente les données d'un autre essai au cours duquel des sujets sains ont reçu un seul comprimé de ciprofloxacine (voir Tableau 7).

Tableau 7 : 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 (±)				
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 ¹⁴C à six volontaires sains de sexe masculin (âge : 23,7 ± 1,89 ans; poids : 80,2 ± 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_{daire}) 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_{ded}) et le V_{daire} 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 (Vdéd) était de 2,0 à 2,9 L/kg. Les volumes mesurés dans chaque compartiment ont été les suivants : compartiment central : 0,2 à 0,4 L/kg; compartiment périphérique V2 : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique V3 : 1,2 à 1,6 L/kg.

Le Tableau 8 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 8 : 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 cutanées	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	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
Ovaire	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 9 : 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 _{1/2} (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 10) à six sujets (trois hommes, trois femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, Tableau 10) 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 10). 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 10).

Tableau 10 : 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)	Paramètre					
		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 hémodialyse	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 de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures à neuf reprises, 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 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au sec, à température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'existe aucune exigence particulière en matière de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

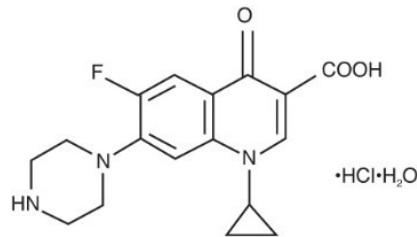
Substance pharmaceutique : Chlorhydrate de ciprofloxacine

Nom propre : Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$, 385,8 g/ mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune pâle. Il est modérément dans l'eau. Sa solubilité dans un tampon aqueux avec pH de 7,4 à 21 °C est de 0,19 g/L, tandis que la solubilité est considérablement plus élevée lorsque le pH est légèrement acide ou légèrement alcalin. À 140 °C, l'eau de cristallisation se perd. À 307 °C la matière se décompose. Le pH du chlorhydrate de ciprofloxacine se situe entre 3 et 4,5 dans une solution (1 en 40). La pK_{a1} est de 6,5 et la pK_{a2} est de 8,9 déterminée à l'aide d'une solution de 3×10^{-4} M à 25 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'études cliniques sur lesquelles l'indication initiale a été homologuée ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude équilibrée, croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 23 sujets adultes, de sexe masculin, en santé et à jeun, dans le but de comparer la bioéquivalence des comprimés NRA-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) à 750 mg (Nora Pharma Inc.) et des comprimés CIPRO® (chlorhydrate de ciprofloxacine) à 750 mg (Bayer Inc.).

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative Ciprofloxacine (1 × 750 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude* (A)	Référence† (B)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng.h/mL)	18153,253 19237,528 (41,88)	17434,307 18084,713 (29,51)	104,40	95,35 - 114,30
ASC _i (ng.h/mL)	19039,941 20118,476 (40,12)	18288,361 18969,748 (29,46)	104,37	95,49 - 114,08
C _{max} (ng/mL)	3667,917 3817,471 (27,10)	3788,820 3950,936 (31,13)	96,97	88,14 - 106,69
T _{max} [§] (h)	1,501 (44,05)	1,652 (42,00)		
T _{1/2} [§] (h)	5,650 (22,45)	5,497 (16,95)		

* Comprimés NRA-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) à 750 mg (Nora Pharma Inc.)
† Comprimés Cipro (chlorhydrate de ciprofloxacine) à 750 mg (Bayer Inc.) achetés au Canada
§ Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

15. MICROBIOLOGIE

Mode 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

Campylobacter jejuni

Proteus mirabilis

Citrobacter diversus

Proteus vulgaris

Citrobacter freundii

Providencia rettgeri

Enterobacter cloacae

Providencia stuartii

Escherichia coli Haemophilus

Pseudomonas aeruginosa

influenzae

Salmonella typhi

Haemophilus parainfluenzae

Serratia marcescens

Klebsiella pneumoniae

Shigella boydii

Moraxella catarrhalis

Shigella dysenteriae

Morganella morganii

Shigella flexneri

Neisseria gonorrhoeae

Shigella sonnei

Les données *in vitro* ci-dessous sont disponibles, **mais on n'en connaît pas la portée clinique.**

In vitro, les CMI de la ciprofloxacine sont de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches des microorganismes suivants. 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

Acetivobacter iwoffii

Salmonella enteritidis

Aeromonas hydrophila

Vibrio cholerae

Edwardsiella tarda

Vibrio parahaemolyticus

Enterobacter aerogenes

Vibrio vulnificus

Legionella pneumophila

Yersinia enterocolitica

Pasteurella multocida

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 12.

Méthodes de diffusion : Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens.

Pour une des méthodes de diffusion standardisées, on doit utiliser des inoculum dont les concentrations sont standardisées. Selon cette méthode, la sensibilité des microorganismes à la ciprofloxacine est déterminée à l'aide de disques de papier renfermant 5 µg de ciprofloxacine.

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

Tableau 11 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

Espèces	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) (1)
- ^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) (2)
- ^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 12. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau 12.

Tableau 12 : 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	30-40
<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	-

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) (1).
- 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 (2)
- 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)(2).
- 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 14 : DL₅₀ (mg/kg) dans diverses espèces

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

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

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

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

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

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

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

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

Études sur l'effet embryotoxique :

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

Développement périnatal et postnatal chez le rat :

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

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

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

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

Saccharomyces 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 imputères et des lésions oculaires peuvent se produire.

Études sur la tolérabilité rénale

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

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

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

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

Études sur la tolérabilité articulaire

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

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

Études sur la tolérabilité rétinienne

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

Pharmacologie détaillée chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (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 déhydrobenzopéridol [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 PRODUIT DE SOUTIEN

1. CIPRO® (Comprimé de ciprofloxacine, 500 mg) Numéro de contrôle : 248370, Monographie de produit, Bayer Inc., en date du 21 juin 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrNRA-CIPROFLOXACIN

Comprimés de ciprofloxacine, BP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **NRA-Ciprofloxacine** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **NRA-Ciprofloxacine**.

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que NRA-Ciprofloxacine, 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 :
 - convulsions
 - dépression nerveuse
 - confusion
 - autres symptômes
- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que NRA-Ciprofloxacine :
 - 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 NRA-Ciprofloxacine? »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si NRA-Ciprofloxacine vous convient.

Pour quoi NRA-Ciprofloxacin est-il utilisé?

Les antibactériens tels que NRA-Ciprofloxacin sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume.

NRA-Ciprofloxacin est utilisé pour le traitement des infections causées par des bactéries, telles que les infections :

- des voies respiratoires;
- des voies urinaires;
- de la prostate
- de la peau et des tissus mous;
- des os et des articulations.

Il est également utilisé pour supprimer les méningococcies (un type de bactérie) du nasopharynx (partie supérieure de la gorge) chez les patients qui ne sont pas infectés par une méningite.

Il est également utilisé pour traiter les pathologies suivantes :

- une diarrhée causée par une infection bactérienne;
- la fièvre typhoïde;
- la gonorrhée non compliquée.

Comment NRA-Ciprofloxacin agit-il?

NRA-Ciprofloxacin est un antibiotique qui élimine les bactéries qui causent l'infection des voies urinaires.

Quels sont les ingrédients dans NRA-Ciprofloxacin?

Ingrédient médicinal : ciprofloxacin sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacin.

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, amidon prégélifié, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, polyéthylène glycol, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc purifié.

NRA-Ciprofloxacin est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés NRA-Ciprofloxacin à 250 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds (circulaires) et biconvexes, avec '250' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 100 comprimés.

Comprimés NRA-Ciprofloxacin à 500 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsules biconvexes, avec '500' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 100 et de 500 comprimés.

Comprimés NRA-Ciprofloxacin à 750 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, en forme de capsules biconvexes, avec '750' gravé sur une face et rien sur l'autre. Flacons de 50 comprimés.

Ne prenez pas NRA-Ciprofloxacine si :

- Vous êtes allergique à la ciprofloxacine ou à d'autres antibiotiques de la famille des fluoroquinolones.
- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament (voir « Quels sont les ingrédients des comprimés NRA-Ciprofloxacine? »).
- Vous prenez de la tizanidine (ZANAFLEX^{MD}), un médicament qui relaxe les muscles. Des effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension pourraient survenir.
- Vous prenez actuellement de l'agomélatine^a, a 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.

^a Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre NRA-Ciprofloxacine afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez des antécédents de crises épileptiques ou si vous souffrez de toute autre pathologie ou si vous prenez des médicaments qui pourraient provoquer des crises épileptiques.
- avez un rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace QT).
- prenez des médicaments qui peuvent affecter votre rythme cardiaque, comme les antiarythmiques de la classe IA ou III qui peuvent causer une prolongation de l'intervalle QT.
- présentez une hypokaliémie (faibles taux de potassium dans le sang).
- avez une maladie ou atteinte hépatique ou rénale.
- êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse, si vous allaitez ou si vous prévoyez allaiter.
- avez moins de 18 ans.
- avez des antécédents de troubles des tendons (p ex. douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) associés à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des fluoroquinolones.
- souffrez de myasthénie grave (un trouble musculaire)
- souffrez d'un anévrisme de l'aorte, soit un renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin.
- souffrez ou si quelqu'un de votre famille souffre d'un trouble appelé « maladie anévrismale », soit le renflement anormal d'un quelconque gros vaisseau sanguin, chez vous ou chez un membre de votre famille.
- souffrez d'une dissection de l'aorte (une déchirure de la paroi de l'aorte).
- souffrez de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet.
- souffrez d'hypertension.

- souffrez d'athérosclérose, soit un durcissement des vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde à connaître :

Utiliser NRA-Ciprofloxacine pendant trop longtemps ou pas suffisamment longtemps peut faire en sorte que les bactéries deviennent résistantes, empêchant ainsi la résolution de votre infection. Votre médecin vous indiquera exactement pendant combien de temps vous devriez prendre NRA-Ciprofloxacine.

Modifications de la glycémie

Les médicaments comme NRA-Ciprofloxacine 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 NRA-Ciprofloxacine. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par NRA-Ciprofloxacine.

NRA-Ciprofloxacine peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Pendant le traitement par NRA-Ciprofloxacine :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).
 - Cessez de prendre NRA-Ciprofloxacine et communiquez avec votre médecin en cas de coup de soleil ou d'éruptions cutanées.
- 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 NRA-Ciprofloxacine, 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 :
 - vous êtes âgé
 - vous souffrez ou avez des antécédents familiaux d'anévrisme
 - vous souffrez d'un anévrisme de l'aorte ou d'une dissection de l'aorte
 - vous souffrez de l'une ou l'autre des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet
- vous souffrez d'hypertension ou d'athérosclérose
- Obtenez sans tarder des soins médicaux en cas de :
 - douleur soudaine et grave de l'abdomen, de la poitrine ou du dos,
 - sensation pulsatile dans l'abdomen,
 - étourdissements ou de perte de connaissance

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

Maladie associée au *Clostridium difficile*- (MACD)

NRA-Ciprofloxacine peut causer des infections du côlon provoquées par une bactérie appelée *Clostridium difficile*. Ces infections peuvent varier en gravité d'une légère diarrhée à une colite fatale (inflammation du côlon). Si vous présentez une diarrhée ou d'autres symptômes pouvant s'apparenter à une colite, parlez-en avec votre médecin. Les symptômes de la colite peuvent comprendre la douleur ou les crampes d'estomac, le saignement rectal, l'urgence ou l'incapacité d'aller à la selle, la fatigue, une perte de poids ou la fièvre.

Réactions allergiques

La prise de NRA-Ciprofloxacine peut provoquer de graves réactions allergiques. Cessez de prendre NRA-Ciprofloxacine et parlez avec votre médecin si vous présentez l'une ou l'autre des réactions allergiques suivantes :

- grave hypotension (basse tension artérielle),
- crise épileptique,
- perte de conscience,
- picotement,
- angioœdème (enflure des couches plus profondes d'épiderme, y compris enflure de la langue, de la gorge ou du visage),
- essoufflement,
- urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées et autres réactions de la peau.

Effets indésirables de nature psychiatrique (santé mentale)

Des effets indésirables de nature psychiatrique (santé mentale) peuvent se produire lors de la prise de NRA-Ciprofloxacine. Cessez de prendre NRA-Ciprofloxacine et parlez avec votre médecin si vous présentez l'une ou l'autre des réactions indésirables suivantes :

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

Problèmes ophtalmiques (yeux)

Si vous présentez des problèmes avec votre vision pendant la prise de NRA-Ciprofloxacine, communiquez immédiatement avec un ophtalmologiste.

Neuropathie périphérique (lésions nerveuses en périphérie du cerveau et de la moelle épinière)

La prise de NRA-Ciprofloxacine peut entraîner des lésions nerveuses. Cessez de prendre NRA-Ciprofloxacine et parlez avec votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants :

- douleur, brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse dans vos mains ou vos pieds
- sensation réduite d'un toucher léger, douleur, fièvre, sens de la position, vibration et/ou force motrice

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NRA-Ciprofloxacine :

- 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 NRA-Ciprofloxacine, 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 NRA-Ciprofloxacine : »).
- 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 :
 - anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol),
 - phénytoïne, tizanidine, duloxétine, méthylxanthines, sevelamer,
 - sucralfate, oméprazole, clozapine, ropinirole, lidocaïne, sildénafil, probénécide,
 - sulfate ferreux, produits fortifiés de calcium (y compris les produits alimentaires et laitiers),
 - antagonistes des récepteurs de l'histamine H2
 - le méthotrexate, le métoclopramide, la ciclosporine, le carbonate de lanthane, et le zolpidem

Comment prendre NRA-Ciprofloxacine :

- Prenez NRA-Ciprofloxacine tel que prescrit par votre médecin à environ la même heure à tous les jours. Prenez NRA-Ciprofloxacine, avec de la nourriture ou à jeun.
- Ne prenez pas NRA-Ciprofloxacine seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois prendre NRA-Ciprofloxacine avec un repas qui contient de tels produits (voir « **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec NRA-Ciprofloxacine :** »).
- Ne prenez pas NRA-Ciprofloxacine avec des antiacides qui contiennent du magnésium ou de l'aluminium

- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par NRA-Ciprofloxacine.
- Vous devriez boire beaucoup d'eau pendant le traitement par NRA-Ciprofloxacine.
- Avalez le comprimé NRA-Ciprofloxacine entier, avec l'eau nécessaire. **VOUS NE DEVEZ PAS DIVISER, ÉCRASER NI CROQUER LE COMPRIMÉ.**
- Une fois le traitement complété, on ne doit pas réutiliser la quantité restante de NRA-Ciprofloxacine.
- Si vous prenez les médicaments suivants, prenez-les au moins 6 heures avant ou 2 heures après la prise de NRA-Ciprofloxacine :
 - antiacides ou suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium
 - sucralfate
 - comprimés à croquer/tamponnés ou la poudre pour enfants VIDEX (didanosine)
 - suppléments contenant du fer ou du zinc
 - tout produit (supplément ou nourriture) contenant plus de 800 mg de calcium
- Ne prenez pas NRA-Ciprofloxacine pour un autre trouble et ne donnez de comprimés à personne.

Bien que vous puissiez vous sentir mieux en début de traitement, vous devez prendre NRA-Ciprofloxacine exactement comme vous l'a indiqué votre médecin. La mauvaise utilisation ou la surutilisation de NRA-Ciprofloxacine pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par NRA-Ciprofloxacine (résistance). Ceci signifie qu'il est possible que NRA-Ciprofloxacine ne fonctionne pas pour vous dorénavant. Ne partagez pas votre médicament.

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

Dose habituelle :

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

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

Surdosage :

Si vous croyez que vous, ou la personne que vous soignez, avez pris trop de NRA-Ciprofloxacine, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre NRA-Ciprofloxacine et :

- qu'il reste 6 heures ou plus avant la prochaine dose prévue, prenez la dose oubliée immédiatement. Prenez ensuite la prochaine dose selon votre horaire habituel.
- qu'il reste moins de 6 heures avant la prochaine dose prévue, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez simplement la prochaine dose selon votre horaire habituel.

Ne doublez pas la dose pour compenser l'oubli. Si vous ne savez pas quoi faire, consultez votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à NRA-Ciprofloxacine?

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de NRA-Ciprofloxacine n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

Cessez de prendre NRA-Ciprofloxacine et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- si vous présentez une réaction semblable à un coup de soleil lorsque vous êtes exposé au soleil ou à la lumière ultraviolette.

Effets secondaires qui disparaissent spontanément :

- sensation de tête légère
- 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	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
Peu courant			
Appareil digestif : <ul style="list-style-type: none"> • vomissement • douleur gastro-intestinal et abdominale (maux de ventre) • flatulence (gaz) • dyspepsie (indigestion/brûlements d'estomac) • diminution de l'appétit et de la consommation alimentaire 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
Systèmes sanguin et lymphatique : <ul style="list-style-type: none"> • éosinophilie (forte concentration d'éosinophiles, un type de globule blanc) 		✓	
Musculosquelettique : <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/affaiblie) 		✓	
Rare			
Réaction allergique : <ul style="list-style-type: none"> • éruption cutanée, • diathèse hémorragique (facilité à saigner ou faire des bleus/ecchymoses), • alopecie (perte de cheveux par sections), • hyperpigmentation, • dermatite exfoliative (peau qui pèle), • purpura (sang ou points pourpre sur la peau) • œdème allergique ou angioœdème (enflure du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge ou des muqueuses) • difficulté à avaler ou à respirer, bronchospasmes (respiration sifflante), • tachycardie (rythme cardiaque irrégulier ou rapide), ou pertes de connaissance 			✓
Cardiovasculaire : <ul style="list-style-type: none"> • angine de poitrine (douleur thoracique), arrêt cardiaque (arrêt soudain de la fonction cardiaque), trouble cérébrovasculaire (troubles qui affectent l'apport de sang au cerveau), infarctus du myocarde (crise cardiaque), souffle cardiaque (souffle au cœur), arrêt cardiopulmonaire (perte 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
<p>des fonctions cardiaque et respiratoire), collapsus cardiovasculaire (perte de conscience en raison de la perte de débit sanguin vers le cerveau)</p> <ul style="list-style-type: none"> • embolie pulmonaire (blocage d'un artère dans les poumon) • phlébite (inflammation des veines), thrombophlébite (inflammation dans un veine causée par un caillot sanguin), thrombose cérébral (caillot sanguin dans une veine cérébrale du cerveau), péricardite (inflammation de l'enveloppe entourant le cœur) • vasodilatation (expansion des vaisseaux sanguins, bouffées congestives), hypotension (basse pression), hypotension orthostatique (faible tension artérielle/sensation de tête légère lorsqu'on passe à la position debout) 			
<p>Appareil digestif :</p> <ul style="list-style-type: none"> • sècheresse de la bouche, dysphagie (difficulté à avaler), moniliase (infection à levure de la bouche et la gorge), moniliase gastrointestinale (infection à levure dans l'intestin), ictère cholestatique, hépatomégalie (hypertrophie de la prostate), hypertrophie de l'abdomen, stomatite (enflure de la bouche ou des lèvres), stomatite ulcéreuse (ulcères dans la bouche), décoloration des dents • œsophagite (irritation ou inflammation de l'œsophage), glossite (enflure de la langue), iléus (obstruction intestinale), augmentation de l'appétit, perforation de l'intestin (trou dans la paroi de l'estomac), constipation • méléna (selles noires ou goudronneuses), ténesme (douleur et crampes rectales), mégacôlon toxique (incapacité à passer des gaz ou des selles à partir de côlon), saignements ou hémorragie gastrointestinaux 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • colite pseudomembraneuse ou colite associée aux antibiotiques (inflammation de l'intestin en lien avec l'utilisation d'antibiotiques), peut être fatal dans de très rares cas • augmentation du taux de lipase (taux élevé de lipase dans le sang) 			
<p>Systèmes sanguin et lymphatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • leucopénie, anémie, leucocytoses (changements de la numération des globules blancs), thrombocytopénie ou thrombocytémie (changements des taux de plaquettes) • taux anormal de prothrombine (un facteur coagulant) ou augmentation de l'amylase (taux accrus de l'enzyme amylase), acidose (acidité accrue dans le sang et les tissus) • vasculite rénale (inflammation des parois des vaisseaux sanguins des reins), bulles hémorragiques et petites nodules (éruption papulaire) avec formation de croûte signe d'une implication vasculaire 		✓	
<p>Hépatique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • trouble hépatique : jaunisse/ictère (jaunissement de la peau et des yeux), urine foncée, douleur abdominale, nausée, vomissements, perte d'appétit, selles pâles • lésions hépatiques, • résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique, • insuffisance hépatique (troubles du foie), jaunisse, hépatite non infectieuse 			✓
<p>Hyperglycémie (augmentation du taux de sucre dans le sang) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • miction fréquente, • soif, • faim, 	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • fatigue, • vision brouillée, • mal de tête, trouble de la concentration 			
<p>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang):</p> <ul style="list-style-type: none"> • changement de l'humeur • changement de la vision • confusion • étourdissement, • battements cardiaques rapides • sentiment de faiblesse/évanouissement • mal de tête, • faim • tremblements • sudation, • faiblesse 		✓	
<p>Santé mentale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anxiété • confusion, délire • dépression, • agitation • nervosité, difficulté à dormir • idéation ou gestes suicidaires et comportement d'automutilation, • hallucinations, réaction maniaque (troubles mentaux) • incapacité à penser clairement ou demeurer attentif • désorientation • perte de la mémoire • phobie • paranoïa ou perdre de vue la réalité • insensibilité <p>(Ces effets secondaires peuvent durer pendant plus de 30 jours)</p>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
Musculosquelettique : <ul style="list-style-type: none"> • douleurs dans les membres, courbatures, troubles articulaires (enflure ou raideur articulaire), arthrite (inflammation des articulations), goutte (poussées d'arthrite) • myalgie (douleur musculaire), tonus et crampes musculaires accrus, myoclonie (spasmes musculaires), rhabdomyolyse (dégradation et écoulement des fibres musculaires) 			✓
Neurologique : <ul style="list-style-type: none"> • crises épileptiques (convulsions) • tremblements • maux de tête • dysphasie (trouble du langage) 			✓
Réaction de photosensibilité : <ul style="list-style-type: none"> • Sensibilité à la lumière, formation de cloques sur la peau 			✓
Augmentation de la pression dans votre crâne : <ul style="list-style-type: none"> • vision brouillée ou diplopie (vision double) • mal de tête • nausée 		✓	
Organes des sens : <ul style="list-style-type: none"> • Yeux : votre vision s'aggrave ou change (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours), troubles visuels (lumières clignotantes, changements dans la perception des couleurs, surbrillance des lumières), chromatopsie (vision anormale des couleurs), daltonisme, conjonctivite (œil rose), opacité cornéenne (cicatrisation et obscurcissement de la cornée), douleur oculaire, nystagmus (mouvements oculaires incontrôlés) • Oreilles : douleur d'oreilles, perte d'audition, acouphènes (tintement dans les oreilles), • Troubles de l'odorat et du goût, perte d'appétit (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
jours).			
Symptômes d'une infection : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre, frissons, somnolence • Fièvre médicamenteuse 		✓	
Douleur, inflammation, ou rupture d'un tendon (Ces effets secondaires peuvent durer plus de 30 jours)			✓
Urogénital : <ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la créatinine dans le sang, insuffisance rénale aiguë, albuminurie (augmentation de l'albumine dans l'urine), dysurie (douleur pendant la miction), rétention urinaire, • leucorrhée (changement des pertes vaginales), vaginite (inflammation du vagin) ou moniliase vaginal, candidurie (infection urinaire à la levure), • saignement urétral (sang dans l'urine), miction fréquente • insuffisance rénale, hématurie (sang dans l'urine), cristallurie (cristaux dans l'urine) ou néphrite tubulo-interstitielle (un type 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 (pierres dans les reins) 		✓	
Très rare			
Appareil digestif : <ul style="list-style-type: none"> • pancréatite (inflammation du pancréas) 		✓	
Système sanguin et lymphatique : <ul style="list-style-type: none"> • anémie hémolytique (un type particulier de diminution de la numération des globules rouges), • granulocytopénie, agranulocytoses (diminution d'un type de globules blancs), ou pancytopénie 		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
(chute extrême de toutes les numérations de cellules sanguines) qui peut menacer la vie; ou dépression médullaire, qui peut également menacer la vie • vasculite (inflammation des parois des vaisseaux sanguins)			
Hépatique : • nécrose hépatique progressant très rarement en insuffisance hépatique menaçant la vie (mort de cellules hépatiques entraînant très rarement un insuffisance hépatique potentiellement mortelle)			✓
Hypersensibilité : • pétéchie (éruption de petit points rouges sous la peau), • érythème polymorphe, érythème noueux (diverses éruptions cutanées, cloques, desquamation ou rash), • syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique pouvant mettre la vie en danger (graves réactions allergiques cutanées) • réaction s'apparentant à la maladie sérique (une réaction allergique)			✓
Santé mentale : • psychose toxique (psychose induite par une substance)			✓
Musculosquelettique : • aggravation de la myasthénie grave (une maladie musculaire) avec symptômes comme : faiblesse, difficulté à marcher et à avaler, paupières tombantes (N'utilisez pas NRA-Ciprofloxacine si vous présentez cette condition)			✓
Neurologique : • migraine	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue			
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (éruption pustuleuse)			✓
Anévrisme aortique (protubérance anormale dans un gros vaisseau sanguin appelé aorte) / dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte) : <ul style="list-style-type: none"> • étourdissement • perte de conscience • sensation de pulsations dans l'abdomen • douleur aiguë et soudaine dans l'abdomen, la poitrine ou le dos 			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (grave trouble intestinal) : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante, • diarrhée sanglante ou aqueuse avec ou sans fièvre et maux de ventre ou sensibilité au toucher, • douleurs ou crampes de l'abdomen ou l'estomac, • sang/mucus dans les selles 			✓
Épistaxis (hémorragie aiguë du nez ou saignement de nez)		✓	
Gynécomastie (gonflement du tissu mammaire chez l'homme)		✓	
Lymphadénopathie (enflure des ganglions)		✓	
Neuropathie (trouble nerveux) : neuropathie périphérique et polyneuropathie (troubles associés au système nerveux comme douleur, brûlement, picotements, engourdissement, faiblesse dans les mains et les pieds)			✓
Prolongation de l'intervalle QT (trouble cardiaque) et autres effets cardiovasculaires : battements de cœur irréguliers, arythmie ventriculaire ou torsades de pointes (rythme cardiaque anormal, rythme			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/ effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement dans le cas graves	Dans tous les cas	
cardiaque potentiellement mortel, altération du rythme cardiaque)			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- 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 en
- 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.

Entreposage :

Conserver au sec et à température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de NRA-Ciprofloxacine, vous pouvez :

- Parler 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 sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site web du fabricant (www.norapharma.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-888-270-9874

Le présent dépliant a été rédigé par : Nora Pharma Inc.

Dernière révision : le 18 mai 2022