

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

AVEC LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine

Comprimé (à libération immédiate et prolongée), à 500 mg de ciprofloxacine (sous forme de ciprofloxacine et de chlorhydrate de ciprofloxacine), Orale

Norme maison

Antibactérien

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date d'approbation initiale :
21 NOV 2013

Date de révision :
11 JAN 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 255878

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	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans).....	5
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS.....	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières	15
7.1.2 Femmes qui allaitent	15
7.1.3 Enfants	16
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	16
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : Données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	21
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	22
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	22
9.3 Interactions médicament-comportement	23
9.4 Interactions médicament-médicament	23
9.5 Interactions médicament-aliment	29
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	29
9.7 Interactions médicament épreuves de laboratoire	29
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	29
10.1 Mode d'action.....	29

10.3 Pharmacocinétique	30
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENTS	41
12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	41
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	42
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	42
14 ÉTUDES CLINIQUES.....	44
14.3 Études comparatives de biodisponibilité.....	47
15 MICROBIOLOGIE	49
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	56
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés de pms-CIPROFLOXACIN XL (comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine) sont indiqués uniquement pour le traitement des infections des voies urinaires causées par les souches sensibles des microorganismes énumérés ci-dessous. pms-CIPROFLOXACIN XL et les comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate NE SONT PAS INTERCHANGEABLES (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) pour des recommandations particulières).

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

Escherichia coli

Enterococcus faecalis

Proteus mirabilis

Staphylococcus saprophyticus

Dans les cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, réserver l'emploi de pms-CIPROFLOXACIN XL 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.

Infections compliquées des voies urinaires causées par :

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Enterococcus faecalis

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Pyélonéphrite aiguë non compliquée causée par :

Escherichia coli

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

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de pms-CIPROFLOXACIN XL et d'autres antibiotiques, il faut utiliser pms-CIPROFLOXACIN XL 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.

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 pms-CIPROFLOXACIN XL peut être amorcé avant l’obtention des résultats, de ces tests; une fois les résultats obtenus, un traitement approprié doit être administré.

1.1 Enfants (< 18 ans)

L’innocuité et l’efficacité des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n’ont pas été établies. pms-CIPROFLOXACIN XL 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, il faut administrer une dose doit être déterminée selon la gravité de la maladie et la clairance de la créatinine (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, insuffisance hépatique](#) pour savoir comment modifier la dose en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

^a Actuellement, ce produit n’est pas commercialisé au Canada

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Tableau 1 : Posologie recommandée

Indication	Dose unitaire de pms-CIPROFLOXACIN XL	Fréquence	Durée recommandée
Infections non compliquées des voies urinaires (cystite aiguë) chez la femme	500 mg	Toutes les 24 heures	3 jours
Infection compliquée des voies urinaires	1 000 mg ^a	Toutes les 24 heures	7 à 14 jours
Pyélonéphrite aiguë non compliquée	1 000 mg ^a	Toutes les 24 heures	7 à 14 jours

a. Pour les patients présentant une grave altération de la fonction rénale, voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance rénale](#), ci-dessous.

Populations particulières

Insuffisance rénale

pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE Pharmacologie détaillée chez l'être humain, Populations particulières, Altération de la fonction rénale](#)).

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1 000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer pms-CIPROFLOXACIN XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min. Cette recommandation est fondée sur une modélisation pharmacocinétique. Aucune étude clinique sur les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine n'a été effectuée auprès de patients présentant une altération de la fonction rénale. Chez les patients en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, administrer des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine une fois la dialyse terminée (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain, Altération de la fonction rénale](#)).

Insuffisance hépatique

Selon les données pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de pms-CIPROFLOXACIN XL chez les patients qui présentent une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique). La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec grave altération de la fonction hépatique) n'a toutefois pas été élucidée ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain, Altération de la fonction hépatique](#)).

Personnes âgées

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

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain, Populations particulières, Altération de la fonction rénale](#)).

4.4 Administration

pms-CIPROFLOXACIN XL doit être administré au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'un antiacide, et d'un supplément de minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, ainsi que de sucralfate, de 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](#)).

pms-CIPROFLOXACIN XL peut être pris au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter de le prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer pms-CIPROFLOXACIN XL au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg). Les comprimés pms-CIPROFLOXACIN XL doivent être avalés entiers. On ne doit pas les diviser, les écraser ni les croquer ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.5 Dose omise

Si le patient saute une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte, mais au plus tard 8 heures avant la dose suivante prévue. Si l'oubli est constaté moins de 8 heures avant la dose

suivante, il faut omettre la dose oubliée et recommencer le traitement comme prescrit avec la dose suivante prévue. Il ne faut 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 habituelles, on recommande de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, lesquels réduisent l'absorption de la ciprofloxacine, et d'assurer une hydratation suffisante. Les données obtenues auprès de sujets présentant une insuffisance rénale chronique montrent qu'une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale.

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 500 mg	Acide Succinique, Cellulose Microcristalline, Crospovidone, Dioxyde de Silice Colloïdal, Dioxyde de Titaniu, Hypromellose, Polyéthylèneglycol, Poudre d'Huile de Ricin Hydrogénée, et Stéarate de magnésium.

Description

Comprimés à libération prolongée

500 mg : Chaque comprimé pelliculé, d'un blanc jaunâtre, de forme oblongue, portant l'inscription "CP XL" d'un côté et "500" de l'autre, contient 500 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine (287,5 mg, calculé comme de la ciprofloxacine sur une base sèche) et de ciprofloxacine (212,6 mg, calculé sur une base sèche).

pms-CIPROFLOXACIN XL est offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES 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 ou reconnues, voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

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

Appareil cardiovasculaire

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

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 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

Perturbations de la glycémie

Les fluoroquinolones, dont les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de 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 glyburide) 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 pms-CIPROFLOXACINE XL 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 les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocôlite mucomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien quelconque. La MACD a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'un antibactérien.

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

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Il peut y avoir une hausse des transaminases et de la phosphatase alcaline ou un ictère cholestatique pendant le traitement par la 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 les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces réactions peuvent survenir après la première dose. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardio-vasculaire, d'une hypotension/d'un choc, de crises d'épilepsie, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/enflure 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 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 de dose multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, rash ou réactions dermatologiques graves (p. ex., syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie par hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, nécrose hépatique mortelle, anémie, dont anémie hémolytique et anémie aplasique, thrombocytopénie, dont purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopénie et/ou autres anomalies hématologiques (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance, de graves effets indésirables, dont le décès et la nécessité d'une

ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer pms-CIPROFLOXACIN XL 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 du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir pendant le traitement par une fluoroquinolone, dont pms-CIPROFLOXACIN XL, 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 les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il faut cesser le traitement par pms-CIPROFLOXACIN XL si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement, et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par pms-CIPROFLOXACIN XL si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des fluoroquinolones.

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

Systeme nerveux

Effets indésirables psychiatriques

Les fluoroquinolones, dont les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru d'effets indésirables psychiatriques, y compris les suivants : 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 effets peuvent survenir après la première dose. En cas de tels effets chez un patient traité par la pms-CIPROFLOXACIN XL, on doit abandonner le traitement et prendre les mesures voulues (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Effets indésirables touchant le système nerveux central

Les fluoroquinolones, dont les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de 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 aussi été signalés. Comme les autres fluoroquinolones, pms-CIPROFLOXACIN XL 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 tels effets chez un patient traité par pms-CIPROFLOXACIN XL, on doit abandonner le traitement sur-le-champ et prendre les mesures voulues ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et/ou faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une fluoroquinolone, y compris la ciprofloxacine ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Fonction visuelle

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

Fonction rénale

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

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

prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg chez les patients qui souffrent d'une néphropathie (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain](#)).

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1 000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer pms-CIPROFLOXACIN XL à raison de 500 mg une fois par jour si la clairance de la créatinine est de moins de 30 mL/min.

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

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

Appareil cutané

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 classe. 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 des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. Ciprofloxacine ne doit être administré aux femmes enceintes que si les avantages prévus l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

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 imputères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage. pms-CIPROFLOXACIN XL n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

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

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1,000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (*voir* [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

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 des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et depuis la commercialisation de ce médicament.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

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

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

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

Organisme entier : douleurs abdominales, réaction de photosensibilisation

Appareil cardiovasculaire : migraine

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

Métabolisme : hyperglycémie, hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#))

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

Sens classiques : dysgueusie

Appareil génito-urinaire : dysménorrhée, candidose vaginale, vaginite

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg

Au cours d'un essai clinique de phase III mené auprès de 517 patients, l'incidence des effets indésirables au médicament chez les patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg a été de 13,2 %. La plupart des effets indésirables signalés au cours de cet essai ont été légers ou modérés et n'ont exigé

aucun traitement. Le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg a été interrompu en raison de effets indésirables qu'on croyait liés au médicament chez 3,1 % des patients.

Les effets indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liés au médicament et qui sont survenus chez au moins 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg ont été les nausées (3 %), la diarrhée (2 %), les maux de tête (1 %), les étourdissements (1 %), la dyspepsie (1 %) et la candidose vaginale (1 %).

Les effets indésirables qui, selon les investigateurs, étaient au moins possiblement liées au médicament et qui sont survenus chez moins de 1 % des patients traités par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg ont été les suivants :

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

Appareil cardiovasculaire : bradycardie, migraine, syncope

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

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

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

Métabolisme : hyperglycémie, hypoglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#))

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

Sens classiques : diplopie, dysgueusie

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

Ciprofloxacine - autres préparations

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec d'autres préparations de ciprofloxacine au cours des essais cliniques et des études de pharmacovigilance subséquentes.

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

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

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

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

Appareil digestif : douleurs abdominales, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas (> 0,01 % à < 0,1 %) : candidose buccale, ictère cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les effets suivants ont été signalés 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.

Système sanguin et lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, leucopénie (granulocytopénie), leucocytopénie, leucocytose, pancytopenie. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : taux de prothrombine/RNI anormal, thrombocytopenie, thrombocytémie (thrombocytose). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

Hypersensibilité : rash. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes du visage, vasculaire et laryngé, fièvre d'origine thérapeutique, vasculite (pétéchies, bulles hémorragiques, papules, formation de croûtes), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction évoquant une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson

(pouvant menacer le pronostic vital) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), rash prurigineux, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

Point d'injection : thrombophlébite, réactions au point d'injection. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : sensation de brûlure, érythème, douleurs, paresthésie et enflure.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse de la créatinine. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas, œdème du visage, hyperglycémie, hypoglycémie ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système endocrinien et métabolisme](#)).

Appareil locomoteur : Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas chez des patients de tout âge : vague endolorissement, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (tendon de l'épaule, de la main ou d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). La réaction suivante a été signalée dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#)).

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les effets suivants ont été signalés 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, Système nerveux](#)).

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

Autre : Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : asthénie (sensation générale de faiblesse, fatigue) et décès.

Appareil respiratoire : dyspnée. Les effets suivants ont été signalés 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. La réaction suivante a été signalée dans de rares cas : réaction de photosensibilisation, vésication. Les effets suivants ont été signalés 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : surdité passagère (touchant surtout les hautes fréquences) et perte de la sensibilité gustative (altérations du goût). Les effets suivants ont été signalés 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

8.4 Résultats anormaux des analyses de laboratoire : Données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Paramètres de laboratoire : albuminurie, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de l'ALT, hausse de l'AST, bilirubinémie, hausse de l'azote uréique du sang, hausse des paramètres cholestatiques, baisse de la clairance de la créatinine, hausse de la gamma GT, hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation de la vitesse de sédimentation, hausse de la lactico-déshydrogénase, hausse de l'azote non protéique, hausse des transaminases. Les effets suivants ont été signalés 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 commercialisation

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), épistaxis, dermatite exfoliatrice, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive,

hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation ébrieuse, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

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

Dans des cas isolés, certains graves effets indésirables du médicament peuvent durer longtemps (plus de 30 jours) et être invalidantes, p. ex., tendinite, rupture de tendon, troubles locomoteurs et autres effets touchant le système nerveux, dont troubles psychiatriques et perturbations sensorielles

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Cytochrome P₄₅₀

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

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

^a Actuellement, ce produit n'est pas commercialisé au Canada

9.3 Interactions médicament-comportement

Conduite de véhicule 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 3 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Agomelatine ^b	T	Aucune donnée clinique 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'agomelatine, ce qui augmente de 60 fois (intervalle de 12 à 412), l'exposition (ASC) à l'agomelatine. On peut s'attendre à des effets semblables avec l'administration concomitante de ciprofloxacine.	Il ne faut pas administrer l'agomelatine en concomitance avec la ciprofloxacine, car il peut en résulter une augmentation indésirable de l'exposition à l'agomelatine et des risques associés à l'hépatotoxicité (<i>voir</i> 2 CONTRE-INDICATIONS).
Antidiabétiques	C	Des altérations de la glycémie, dont hyperglycémie et hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonylurées, tels le glibenclamide et le glimépiride) ou par l'insuline.	Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (<i>voir</i> 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Caféine et autres dérivés des xanthines	EC	On a démontré que la ciprofloxacine perturbe le métabolisme de la caféine, ce qui peut entraîner une réduction de la clairance et une prolongation de la demi-vie sérique de la caféine. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant par la ciprofloxacine et des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antiarythmiques de la classe IA ou III	É	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire).	Comme avec d'autres fluoroquinolones, des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA (p. ex., la quinidine ou le procaïnamide) ou III (p. ex., l'amiodarone ou le sotalol).
Clozapine	É	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Ciclosporine	EC	Certaines fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à des élévations transitoires des concentrations sériques de créatinine chez les patients qui reçoivent de la 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	pms-CIPROFLOXACIN XL 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 pms-CIPROFLOXACIN XL au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H2 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 %	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.	
Méthotrexate	É	Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine. Il pourrait s'ensuivre une élévation des concentrations plasmatiques de méthotrexate, ce qui est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate.	Les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.
Métoclopramide	EC	Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui écourte le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Cations polyvalents	EC	L'administration concomitante d'une fluoroquinolone, y compris la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique, tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et 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'administration d'une dose unique de 1 000 mg de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine deux heures avant ou quatre heures après l'administration d'un antiacide contenant du magnésium /de l'aluminium (dose unique de 900 mg d'hydroxyde d'aluminium et de 600 mg d'hydroxyde de magnésium par voie orale) à 18 volontaires sains a réduit de 4 % et 19 %, respectivement, la C _{max} moyenne de la ciprofloxacine. La réduction de l'ASC	pms-CIPROFLOXACIN XL doit être administré au moins deux heures avant ou six heures après la prise d'antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium, de sucralfate, de 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		<p>moyenne a été de 24 % et 26 %, respectivement.</p> <p>L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents.</p> <p>pms-CIPROFLOXACIN XL peut être pris au moment d'un repas contenant du lait, toutefois l'ingestion concomitante de produits laitiers ou de jus enrichis de calcium doit être évitée, car une réduction de l'absorption est possible (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Produits enrichis de calcium [dont aliments et produits laitiers]).</p>	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une fluoroquinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Oméprazole	EC	<p>L'administration concomitante d'oméprazole a légèrement réduit (20 %) l'absorption du comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine.</p> <p>L'administration de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à raison d'une seule dose de 1 000 mg avec l'oméprazole (40 mg une fois par jour pendant trois jours) à 18 volontaires sains a réduit l'ASC et la C_{max} moyennes de la ciprofloxacine de 20 % et 23 %, respectivement. Ces différences ne sont pas considérées cliniquement significatives.</p>	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants oraux	EC	L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex., un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les fluoroquinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation du rapport normalisé international (RNI).	Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex., warfarine et acénocoumarol).
Phénytoïne	EC	Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément la ciprofloxacine et la phénytoïne.	On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associée à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les effets indésirables liés à une dose excessive de phénytoïne.
Probénécide	EC	Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine.	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, augmentait la C_{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	On recommande de surveiller les effets indésirables liés au ropinirole et de modifier au besoin la dose pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.

Appellation correcte	Source des données	Effet	Commentaire clinique
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 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 la ciprofloxacine (voir 9 CONTRE-INDICATIONS).
Zolpidem	EC	Chez des volontaires en bonne santé recevant la ciprofloxacine, l'exposition (ASC) au zolpidem (ASC) a augmenté de 46 % après la prise d'une seule dose de 5 mg administrée avec une dose orale de 500 mg par voie orale de ciprofloxacine chez un volontaire sain prétraité avec de la 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

^b Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle

Liaison aux protéines sériques

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

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 épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et la synthèse des protéines par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces

observations donnent à penser que la ciprofloxacine pourrait posséder deux mécanismes d'action bactéricides : l'un résulterait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse des protéines.

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

10.3 Pharmacocinétique

Des études sur la pharmacologie clinique ont été menées pour comparer la pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à celle des comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) (comparaison entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg 2 fois par jour (f.p.j.) et entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 500 mg f.p.j., respectivement), examiner les effets de divers repas sur la pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et rechercher les interactions médicamenteuses possibles.

Comme la concentration plasmatique maximale (C_{max}) moyenne produite par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg (1,59 mg/L) ne dépasse pas celle produite par les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 500 mg (2,36 mg/L), les effets des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg dans des populations particulières (personnes âgées, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques) (*voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques](#)*) et les interactions médicamenteuses devraient être similaires à ceux des comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 500 mg, qui ont fait l'objet de nombreuses études.

Avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, comme la libération du médicament n'est que légèrement modifiée, les effets globaux de la formulation à 1 000 mg dans des populations particulières, les interactions médicamenteuses et les interactions entre le médicament et la maladie devraient être similaires à ceux des comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate, qui ont fait l'objet de nombreuses études.

Absorption :

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

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

La C_{max} produite par un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg par jour est de 1,59 mg/L, concentration 40 % plus élevée que celle produite par les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg (1,14 mg/L). À l'état d'équilibre, la prise de comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg une fois par jour produit une aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) pendant 24 heures de 7,97 mg*h/L, ce qui est équivalent à l'ASC produite par la prise biquotidienne des comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg (8,25 mg*h/L). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre 1 et 2,5 heures après la prise de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg (t_{max} médian = 1,5 heure).

Le tableau suivant ([Tableau 4](#)) compare les paramètres pharmacocinétiques obtenus à l'état d'équilibre avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et avec les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 250 mg 2 f.p.j.

Tableau 4 : Pharmacocinétique de la ciprofloxacine (moyenne \pm É.T.) après l'administration de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg 2 f.p.j. et de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg

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

^a. médiane (écart)

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg

La C_{max} produite par un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg par jour est de 3,11 mg/L, concentration 51 % plus élevée que celle produite par les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg (2,06 \pm 0,41 mg/L). À l'état d'équilibre, la prise de comprimés à libération prolongée de

chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg une fois par jour produit une aire moyenne sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) pendant 24 heures de 16,83 mg*h/L, ce qui est équivalent à l'ASC produite par la prise biquotidienne des comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg (17,04 mg*h/L). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes entre une et quatre heures après la prise (t_{max} médian = 2,0 heures).

Le tableau suivant ([Tableau 5](#)) compare les paramètres pharmacocinétiques obtenus à l'état d'équilibre avec les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et avec les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg b.i.d.

Tableau 5 : Pharmacocinétique de la ciprofloxacine (moyenne ± É.T.) après l'administration de comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg 2 f.p.j. et de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg

	C_{max} (mg/L)	$ASC_{0-24 h}$ (mg*h/L)	$t_{1/2}$ (heures)	t_{max} (heures) ^a
Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg	3,11 ± 1,08	16,83 ± 5,65	6,31 ± 0,72	2,0 (1 à 4)
Comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate à 500 mg 2 f.p.j.	2,06 ± 0,41	17,04 ± 4,79	5,66 ± 0,89	2,0 (0,5 à 3,5)

^a médiane (écart)

La biodisponibilité relative des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et du comprimé de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à 500 mg 2 f.p.j. a été évaluée au cours d'une étude avec permutation menée auprès de 20 volontaires sains de sexe masculin à jeun. La [Figure 1](#) présente les concentrations moyennes produites le 1^{er} jour.

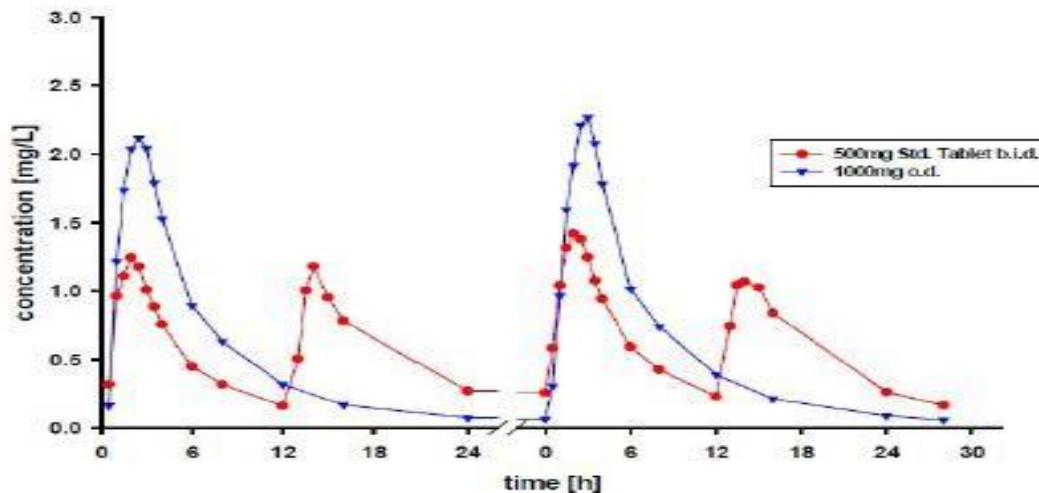


Figure 1 : Biodisponibilité relative des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate à 500 mg b.i.d.

La consommation de nourriture ne modifie pas la pharmacocinétique des comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine. La prise de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine avec un repas riche en matières grasses, un repas pauvre en matières grasses et à jeun a produit des ASC comparables (*voir* [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'êtr humain](#)) (*voir* [Tableau 6](#)).

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

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

^a moyenne géométrique (CV %)

^b médiane (écart)

Distribution :

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent (V_d_{aire}) des comprimés de ciprofloxacine, préparation à libération immédiate évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration par voie orale, était d'environ 3,5 L/kg. Les études sur les préparations de ciprofloxacine s'administrant par voie orale et intraveineuse ont démontré que la ciprofloxacine diffusait dans divers tissus. Une étude sur l'administration d'une seule dose de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg à des sujets sains a démontré que la ciprofloxacine diffusait dans le tissu prostatique. Une et trois heures après l'administration de la dose, les concentrations moyennes de ciprofloxacine étaient supérieures à 4 mcg/g. Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux

protéines sériques varie de 20 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments. Après l'administration d'un seul comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (à 500 mg ou à 1 000 mg), la concentration de ciprofloxacine dans des urines recueillies jusqu'à quatre heures après la prise était en moyenne de plus de 300 mg/L et de plus de 500 mg/L, respectivement; dans des urines recueillies entre 12 et 24 heures après la prise, la concentration de ciprofloxacine était en moyenne de 27 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et de 58 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain](#)).

Métabolisme :

Quatre métabolites de la ciprofloxacine ont été retrouvés dans l'urine humaine. Les principaux sont l'oxociprofloxacine (M3) et la sulfociprofloxacine (M2), chacun représentant environ 3 à 8 % de la dose totale. Les métabolites mineurs sont la déséthylenciprofloxacine (M1) et la formylciprofloxacine (M4). La proportion relative du médicament et de ses métabolites dans le sérum correspond à la composition observée dans l'urine. L'élimination de ces métabolites est quasi complète 24 heures après l'administration (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain](#)).

Élimination :

La cinétique d'élimination de la ciprofloxacine est semblable pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate). La demi-vie d'élimination sérique moyenne ($t_{1/2}$) est de 6,6 (\pm 1,4) heures et 6,3 (\pm 0,7) heures pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et à 1 000 mg, respectivement (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain](#)). Chez l'être humain, la ciprofloxacine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées**

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. Les études sur la pharmacocinétique du comprimé de ciprofloxacine à libération immédiate (dose unique) et de la préparation de ciprofloxacine pour administration intraveineuse (dose unique et doses multiples) indiquent que les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont plus élevées chez les personnes âgées (> 65 ans) que chez les jeunes adultes. Chez elles, il y a une augmentation de 16 à 40 % de la C_{max} et d'environ 30 % de l'ASC moyenne, ce qui peut être au moins partiellement expliqué par la baisse de la clairance rénale chez les personnes âgées. La demi-vie d'élimination n'est que légèrement prolongée (environ 20 %) chez les personnes âgées (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacologie détaillée chez l'être humain](#)).

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

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

- **Insuffisance hépatique**

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

Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu des comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine IV 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.

- **Insuffisance rénale**

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

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1 000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt

administrer pms-CIPROFLOXACIN XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

Pharmacologie détaillée chez l'être humain

Absorption

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

Il a déjà été question ci-dessus de la biodisponibilité relative du comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine par rapport au comprimé de ciprofloxacine à libération immédiate, ainsi que de l'effet de la nourriture sur la pharmacocinétique de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Absorption](#)).

Distribution

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent ($V_{d\text{aire}}$) des comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate, évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration par voie orale, était d'environ 3,5 L/kg. Les études sur les préparations de comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate s'administrant par voies orale et intraveineuse ont démontré que la ciprofloxacine diffusait dans divers tissus. Une étude sur l'administration d'une seule dose de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg à des sujets sains a démontré que la ciprofloxacine diffusait dans le tissu prostatique. Une et trois heures après l'administration de la dose, les concentrations prostatiques moyennes de ciprofloxacine étaient respectivement de $4,75 \pm 1,3$ mcg/g et $4,29 \pm 1,61$ mcg/g. Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques varie de 20 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions significatives avec d'autres médicaments. Après l'administration d'un seul comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (à 500 mg ou à 1 000 mg), la concentration de ciprofloxacine dans des urines recueillies jusqu'à quatre heures après la prise était en moyenne de plus de 300 mg/L et de plus de 500 mg/L, respectivement; dans des urines recueillies entre 12 et 24 heures après la prise, la concentration de ciprofloxacine était en moyenne de 27 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et de 58 mg/L pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg.

Le tableau suivant ([Tableau 7](#)) donne les concentrations urinaires moyennes à l'état d'équilibre produits par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés à libération immédiate b.i.d. à divers moments après la prise.

Tableau 7 : Concentrations urinaires de ciprofloxacine produites à l'état d'équilibre

Moment du recueil	Concentration moyenne (écart) (mg/L)	
	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg	Comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate 250 mg b.i.d.
0 à 4h	368 (73 à 968)	196 (49 à 371)
4 à 8h	166 (30 à 298)	82 (19 à 231)
8 à 12h	53 (15 à 143)	31 (6 à 77)
12 à 24h	30 (8 à 71)	128 (43 à 231)
Moment du recueil	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg	Comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate 500 mg b.i.d.
0 à 4h	589 (108 à 3 030)	272 (98 à 762)
4 à 8h	359 (26 à 1 991)	136 (34 à 288)
8 à 12h	160 (36 à 843)	59 (20 à 151)
12 à 24h	65 (5 à 204)	231 (80 à 864)

Métabolisme

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

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

Élimination

La cinétique d'élimination de la ciprofloxacine est semblable pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate. La demi-vie d'élimination sérique moyenne (t_{1/2}) est de 6,6 (± 1,4) heures et 6,3 (± 0,7) heures pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et à 1 000 mg, respectivement. Chez l'être humain, la ciprofloxacine est principalement éliminée dans l'urine sous forme inchangée.

Au cours des études ayant comparé le traitement par les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine au traitement par les comprimés de

ciprofloxacine à libération immédiate b.i.d. (comparaison entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 500 mg et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg b.i.d. et entre les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à 500 mg b.i.d.), environ 35 % de la dose administrée par voie orale a été retrouvée dans l'urine sous forme inchangée, quel que soit le comprimé administré. L'élimination urinaire de la ciprofloxacine est pratiquement terminée 24 heures après l'administration. L'élimination rénale de la ciprofloxacine, qui est d'environ 300 mL/minute, dépasse le taux de filtration glomérulaire normal, qui est de 120 mL/minute. Par conséquent, la sécrétion tubulaire active semble jouer un rôle significatif dans l'élimination de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de la ciprofloxacine à libération immédiate entraîne une diminution d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation de 50 % de sa concentration dans la circulation générale.

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

Populations particulières

Altération de la fonction rénale

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

En présence d'une infection compliquée des voies urinaires ou d'une pyélonéphrite aiguë non compliquée, contre lesquelles 1 000 mg est la dose qui convient, il faut plutôt administrer pms-CIPROFLOXACIN XL à raison de 500 mg une fois par jour quand la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min.

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (5 hommes, 1 femme; âge : 51 ± 9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir groupe I, [Tableau 8](#)), à six sujets (3 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, [Tableau 8](#)) et à cinq sujets (2 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, [Tableau 8](#)). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC était significativement plus grande, la demi-vie d'élimination était plus longue (environ le double) et la clairance rénale était moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime des concentrations plasmatiques. D'après les concentrations observées dans le dialysat, pas plus de 2 % de la dose serait éliminée par la dialyse pendant quatre heures, ce qui est moins que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir [Tableau 8](#)).

Tableau 8 : Paramètres pharmacocinétiques moyens des comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate après l'administration par voie orale unique d'une dose de 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale

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

Altération de la fonction hépatique

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

Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate à raison de 750 mg toutes les 12 heures

neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine IV d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Personnes âgées

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

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

Toutefois, en présence d'une infection contre laquelle la posologie devrait être d'un comprimé à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg une fois par jour, il pourrait être nécessaire de prescrire plutôt pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg une fois par jour chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale ([voir 4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Insuffisance rénale](#)).

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

Tableau 9 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques du comprimé de ciprofloxacine à libération immédiate à 250 mg chez des volontaires sains jeunes et âgés

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne \pm É.T.)	Volontaires jeunes (moyenne \pm É.T.)
C_{max} (mg/L)	$1,8 \pm 0,5$	$1,3 \pm 0,4$
t_{max} (h)	$1,2 \pm 0,3$	$1,2 \pm 0,1$

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne ± É.T.)	Volontaires jeunes (moyenne ± É.T.)
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

Liaison aux protéines sériques

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

Concentrations tissulaires

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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENTS

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

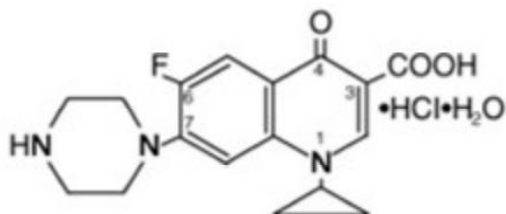
Il n'y a pas de directives de maniement particulières pour pms-CIPROFLOXACIN

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de ciprofloxacine (USP)
Nom chimique :	Chlorhydrate monohydrate de l'acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (pipérazinyl-1)-7quinoleine carboxylique-3
Formule moléculaire :	$C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$
Masse moléculaire :	385,8 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

<i>Description :</i>	Le chlorhydrate de ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune-pâle.
<i>Solubilité :</i>	Il est soluble dans l'eau. Sa solubilité dans une solution tampon aqueuse ayant un pH de 7,4 à 21 °C est de 0,19 g/L; elle est considérablement plus élevée à un pH légèrement acide ou légèrement alcalin.
<i>Point de fusion :</i>	À 140 °C, l'eau de cristallisation disparaît. La décomposition se produit à 307 °C.
<i>pH :</i>	Le pH d'une solution de chlorhydrate de ciprofloxacine (1 pour 40) est de 3 à 4,5.
<i>pKa :</i>	Le pKa1 et le pKa2, mesurés à l'aide d'une solution 3×10^{-4} molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement.

Substance pharmaceutique

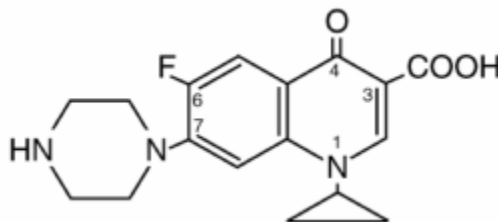
Nom propre : Ciprofloxacin

Nom chimique : Acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (piperazinyl- 1)-7 quinoléine carboxylique-3

Formule moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Masse moléculaire : 331,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Description : La ciprofloxacin est une poudre cristalline blanche ou jaune-pâle.

Solubilité : Soluble dans l'acide chlorhydrique dilué (0,1 N) et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol.

Point de fusion : La décomposition se produit entre 261 et 265 °C.

pH : Le pH de la ciprofloxacin est de 7,6 à 0,1 g/L d'eau à 20 °C.

pKa : Le pKa1 et le pKa2, mesures à l'aide d'une solution 3×10^{-4} molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Infections non compliquées des voies urinaires (cystites aiguës)

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

Les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique ont été semblables chez les patientes qui avaient reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et celles du groupe témoin. Le Tableau 10 (ci-dessous) donne les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique, ainsi que les intervalles de confiance de 95 % correspondants pour la différence entre les taux (les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine moins groupe témoin traité par les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate).

Tableau 10 : Réponses clinique et bactériologique à la consultation de contrôle de la guérison

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

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

- b n/N = patientes chez qui l'agent pathogène avait été éliminé/nombre total de patientes
- c le taux d'élimination des bactéries au moment du suivi était de 50 % (3/6) pour les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine et de 60 % (6/10) pour les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate, ce qui est surtout attribuable à l'élimination puis à la récurrence de l'infection causée par ce microorganisme dans les deux groupes traités.

Infections compliquées des voies urinaires et pyélonéphrite aiguë non compliquée

Les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg ont été évalués pour le traitement des infections compliquées des voies urinaires et de la pyélonéphrite aiguë non compliquée au cours d'une importante étude clinique à double insu, contrôlée et avec répartition aléatoire. Au cours de cette étude, les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (1 000 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours) ont été comparé aux comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate (500 mg deux fois par jour pendant 7 à 14 jours). Les 1 042 patients inscrits ont été répartis au hasard pour recevoir les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine (521 patients) ou les comprimés de ciprofloxacine (préparation à libération immédiate) (521 patients). Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était l'élimination des bactéries à la consultation de contrôle de la guérison (CCG; 5 à 11 jours après la fin du traitement).

Les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique ont été semblables chez les patients qui avaient reçu les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg et ceux du groupe témoin. Le [Tableau 11](#) (ci-dessous) donne les taux d'élimination des bactéries et de succès clinique, ainsi que les intervalles de confiance de 95 % correspondants pour la différence entre les taux (les comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine à 1 000 mg moins groupe témoin traité par les comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate).

Tableau 11 : Réponses clinique et bactériologique à la consultation de contrôle de la guérison

	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine 1 000 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	Comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate 500 mg b.i.d. pendant 7 à 14 jours
Patients répartis au hasard entre les groupes	521	521
Population par protocole ^a	206	229
Succès clinique à la CCG cas d'IVU compliquée et de pyélonéphrite aiguë non compliquée réunis (n/N) ^b	198/206 (96,1 %)	211/229 (92,1%)
	IC [-1,2 %, 6,9 %]	
Élimination des bactéries à la CCG cas d'IVU compliquée et de pyélonéphrite aiguë non compliquée réunis (n/N) ^c	183/206 (88,8 %)	195/229 (85,2 %)
	IC [-24 %, 10,3 %]	
Infection compliquée des voies urinaires		
Succès clinique à la CCG, cas d'IVU compliquée (n/N) ^b	159/166 (95,8 %)	161/177 (91,0 %)
Élimination des bactéries responsables des IVU compliquées (par microorganisme) à la CCG (n/N) ^d		

	Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine 1 000 mg une fois par jour pendant 7 à 14 jours	Comprimés de ciprofloxacine à libération immédiate 500 mg b.i.d. pendant 7 à 14 jours
<i>E. coli</i>	91/94 (96,8 %)	90/92 (97,8 %)
<i>K. pneumoniae</i>	20/21 (95,2 %)	19/23 (82,6 %)
<i>E. faecalis</i>	17/17 (100 %)	14/21 (66,7 %)
<i>P. mirabilis</i>	11/12 (91,6 %)	10/10 (100 %)
<i>P. aeruginosa</i>	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)
Élimination globale des bactéries à la CCG, cas d'IVU compliquée ^e	148/166 (89,2 %) ^c	144/177 (81,4 %) ^c
Pyélonéphrite aiguë non compliquée		
Réponse clinique à la CCG, cas de pyélonéphrite aiguë non compliquée (n/N) ^b	39/40 (97,5 %)	50/52 (96,2 %)
Élimination de <i>E. coli</i> à la CCG, cas de pyélonéphrite aiguë non compliquée (n/N) ^d	35/36 (97,2 %)	41/41 (100 %)

- a les patients exclus de la population per protocole étaient surtout ceux chez qui il n'y avait pas de microorganisme(s) en cause au départ ou chez qui aucun microorganisme n'avait une concentration $\geq 10^5$ UFC/mL au départ, qui ne respectaient pas les critères d'inclusion, chez qui une culture urinaire valide n'avait pas été effectuée dans le délai prévu pour la CCG, qui étaient porteurs d'un microorganisme résistant au médicament à l'étude, qui avaient été retirés de l'étude en raison d'un effet indésirable, qui avaient été perdus de vue ou qui n'avaient pas respecté le schéma posologique (entre autres critères).
- b n/N- cas de succès clinique ou d'élimination de l'agent pathogène/nombre total de patients
- c n/N- patients chez qui l'agent pathogène avait été éliminé et qui ne présentaient pas de nouvelle infection/nombre total de patients
- d n/N- patients chez qui un microorganisme donné présent au départ avait été éliminé/patients porteurs d'un microorganisme donné au départ
- e n/N- patients chez qui un microorganisme donné présent au départ avait été éliminé et qui ne présentaient pas de nouvelles infections ou de surinfections/nombre total de patients

14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Étude à jeun

Une étude comparative de biodisponibilité pivot, unicentrique, à dose unique, randomisée, à double insu, sur 2 périodes, à 2 séquences, 2 traitements, croisée, des comprimés à libération retardée pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg (Pharmascience inc.) contre les comprimés à libération retardée CIPRO^{MD} XL à 500 mg (Bayer inc.) administrés en 1 dose de 500 mg à 24 hommes volontaires sains non-fumeurs à jeun, a été réalisée. Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Ciprofloxacine (1 comprimé XL de 500 mg – à jeun) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T [‡] (ng·h/mL)	7 900,0 8 384,3 (34,26)	8 155,7 8 441,0 (27,44)	96,86	88,41 – 106,13
ASC _i (ng·h/mL)	8 247,6 8 717,6 (33,19)	8 462,2 8 750,9 (27,07)	97,46	89,35 – 106,31
C _{max} (ng/mL)	1 671,4 1 788,2 (35,48)	1 491,5 1 537,2 (24,89)	112,06	99,72 – 125,93
T _{max} [§] (h)	1,33 (0,67 – 2,67)	1,67 (0,67 – 2,67)		
T _½ [€] (h)	5,49 (12,33)	5,15 (14,28)		

* Comprimés de pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg, Pharmascience inc., Montréal, QC., Canada

† Comprimés de CIPRO^{MD} XL à 500 mg, Bayer inc., Toronto, Ont. Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue)

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

^{MD} *CIPRO^{MD} XL est la marque déposée de Novartis AG et non la marque déposée de PMS

Étude non à jeun

Une étude comparative de biodisponibilité pivot, unicentrique, à dose unique, randomisée, à double insu, sur 2 périodes, à 2 séquences, 2 traitements, croisée, des comprimés à libération retardée pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg (Pharmascience inc.) contre les comprimés à libération retardée CIPRO^{MD} XL à 500 mg (Bayer inc.) administrés en 1 dose de 500 mg à 20 hommes volontaires sains nourris, non-fumeurs, a été réalisée. Les données de biodisponibilité ont été mesurées chez les 19 sujets qui ont complété l'étude et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Ciprofloxacine (1 comprimé XL de 500 mg – après un repas) De données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T [‡] (ng·h/mL)	8 851,9 9 030,5 (20,71)	9 066,8 9 271,3 (21,17)	97,63	93,62 – 101,81
ASC _i (ng·h/mL)	9 259,6 9 448,7 (20,91)	9 442,5 9 646,7 (20,67)	98,06	94,07 – 102,23
C _{max} (ng/mL)	1 913,3 2 008,8 (32,32)	1 786,5 1 829,1 (21,72)	107,10	96,85 – 118,43
T _{max} [§] (h)	2,67 (1,50 – 5,02)	3,00 (1,50 – 5,02)		
T _½ [€] (h)	5,73 (14,75)	5,60 (15,56)		

* Comprimés de pms-CIPROFLOXACIN XL à 500 mg, Pharmascience inc., Montréal, QC., Canada

† Comprimés de CIPRO^{MD} XL à 500 mg, Bayer inc., Toronto, Ont. Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue)

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %)

15 MICROBIOLOGIE

Mode d'action

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

Résistance au médicament

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

Activité *in vitro* et *in vivo*

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

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

On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques (voir [1 INDICATIONS](#)).

Microorganismes aérobies Gram positif

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

Staphylococcus saprophyticus

Microorganismes aérobies Gram négatif

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Les données *in vitro* ci-dessous sont disponibles, **mais on ne connaît pas leur portée clinique.**

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

Microorganismes aérobies Gram négatif

Citrobacter koseri

Citrobacter freundii

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Serratia marcescens

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les CMI 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 ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au [Tableau 12](#).

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

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

Tableau 12 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

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

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

Si l'agent pathogène est sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent

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

Contrôle de la qualité

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

Tableau 13 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

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

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

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 5 000
Rat	per os	Environ 5 000
Lapin	per os	Environ 2 500
Souris	IV	Environ 290
Rat	IV	Environ 145
Lapin	IV	Environ 125
Chien	IV	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).

Cancérogénicité

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 1 000 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. Les résultats de ces tests sont les suivants :

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

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

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

Bien que deux des huit tests *in vitro* (soit le test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris et le test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire) aient été positifs, tous les tests *in vivo* couvrant tous les paramètres d'évaluation pertinents ont donné des résultats négatifs.

Études particulières sur la tolérabilité

Les études comparatives menées sur l'animal, tant avec les vieux inhibiteurs de la gyrase (p. ex., acide nalidixique et acide pipémidique) qu'avec les plus récents (p. ex., norfloxacine et ofloxacine) ont révélé que les substances de cette classe produisent des lésions

caractéristiques. Des lésions rénales, des lésions du cartilage des articulations portantes d'animaux impubères et des lésions oculaires peuvent se produire.

Études sur la tolérabilité rénale

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

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

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

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

Études sur la tolérabilité articulaire

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

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

Études sur la tolérabilité rétinienne

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

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 (d'abord thiopental sodique à raison de 25 mg/kg par voie IV, puis perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzépéridol [0,25 mg/kg/h]). La ciprofloxacine a entraîné des modifications circulatoires similaires à celles associées à la libération d'histamine. Une diminution de la

tension artérielle, du débit cardiaque et du taux d'accroissement maximal de la pression dans le ventricule gauche (dp/dt max) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histamino-libérateurs ont été contrebalancés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilmine. 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

CIPRO^{MD} XL, Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine, 500 mg et 1000 mg, numéro de contrôle de la présentation 248371, monographie de produit, Bayer Inc., 21 JUIN, 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr pms-CIPROFLOXACIN XL

Comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine

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

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que pms-CIPROFLOXACIN XL, sont associés à des réactions indésirables invalidantes et possiblement persistantes telles que :
 - inflammation d'un tendon (tendinite), rupture d'un tendon
 - lésions aux nerfs (neuropathie périphérique)
 - troubles du cerveau tels que :
 - épilepsie
 - dépression nerveuse
 - confusion
 - autres symptômes
- Les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones tels que pms-CIPROFLOXACIN XL :
 - ont allongé les battements du cœur (allongement de l'espace QT)
 - 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 « [Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre...](#) »
 - Voir la section « [Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-CIPROFLOXACIN XL ?](#) »
- Adressez-vous à votre médecin pour voir si pms-CIPROFLOXACIN XL vous convient.

Pourquoi utilise-t-on pms-CIPROFLOXACIN XL?

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

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

Comment pms-CIPROFLOXACIN XL agit-il?

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

Quels sont les ingrédients de pms-CIPROFLOXACIN XL?

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de ciprofloxacine et de ciprofloxacine

Ingrédients non médicinaux : Acide succinique, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, hypromellose, polyéthylèneglycol, poudre d'huile de ricin hydrogénée, et stéarate de magnésium.

pms-CIPROFLOXACIN XL se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à libération prolongée : 500 mg

Les comprimés de pms-CIPROFLOXACIN XL sont blancs jaunâtre, de forme oblongue, portant l'inscription "CP XL" d'un côté et "500" de l'autre.

N'utilisez pas pms-CIPROFLOXACIN XL dans les cas suivants :

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

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-CIPROFLOXACIN XL, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- Antécédents de crises épileptiques et troubles ou prise de médicaments pouvant causer des crises épileptiques
- Rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace QT)

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

- Prise de médicaments qui peuvent altérer le rythme cardiaque, tels que les antiarythmiques des classes IA et III, qui peuvent allonger l'espace QT
- Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang)
- Maladie ou atteinte hépatique ou rénale
- Grossesse ou allaitement, présent ou prévu
- Âge de moins de 18 ans
- Antécédents de troubles des tendons (p. ex. douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) associés à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des fluoroquinolones
- Myasthénie grave, un trouble musculaire
- Anévrisme de l'aorte (renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin)
- Trouble appelé « maladie anévrismale », soit renflement anormal d'un quelconque gros vaisseau sanguin, chez vous ou chez un membre de votre famille
- Dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte)
- Vous souffrez de : Syndrome de Marfan, syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet
- Hypertension
- Athérosclérose, soit durcissement des vaisseaux sanguins

Autres mises en garde

Par suite d'une utilisation trop courte ou trop longue de pms-CIPROFLOXACIN XL, les bactéries peuvent devenir résistantes et votre infection pourrait ne pas guérir. Votre médecin vous dira pendant combien de temps exactement vous devrez prendre pms-CIPROFLOXACIN XL.

Modifications de la glycémie

Les médicaments comme pms-CIPROFLOXACIN XL 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 pms-CIPROFLOXACIN XL. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par pms-CIPROFLOXACIN XL.

Sensibilité au soleil

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

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

Les quinolones, dont la chlorhydrate de ciprofloxacine et la ciprofloxacine, ont été associées à une distension ou renflement d'un gros vaisseau sanguin appelé « 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 présentez ou avez des antécédents familiaux de maladie anévrismale
- vous souffrez d'un anévrisme de l'aorte ou d'une dissection de l'aorte
- vous souffrez du syndrome de Marfan, du syndrome vasculaire d'Ehlers-Danlos, d'artérite de Takayasu, d'artérite à cellules géantes ou de la maladie de Behçet
- vous souffrez d'hypertension ou d'athérosclérose. Obtenez des soins médicaux sans tarder en cas...
- de douleur soudaine et grave à l'abdomen, à la poitrine ou au dos, de sensation pulsatile dans l'abdomen, d'étourdissements ou de perte de connaissance.

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

Maladie associée à Clostridium difficile (MACD)

pms-CIPROFLOXACIN XL peut causer des infections du côlon attribuables à une bactérie appelée *Clostridium difficile*. La gravité de ces infections peut aller de la diarrhée légère à la colite mortelle (inflammation du côlon). En cas de diarrhée ou d'autres symptômes de colite, communiquez avec votre médecin. Les symptômes de colite peuvent comprendre douleurs ou crampes d'estomac, hémorragie rectale, défécation impérieuse ou incapacité d'aller à la selle, fatigue, perte de poids et fièvre.

Réactions allergiques

La prise de pms-CIPROFLOXACIN XL peut causer des réactions allergiques. Cessez de prendre pms-CIPROFLOXACIN XL et communiquez avec votre médecin si vous présentez les réactions allergiques ci-dessous.

- Hypotension sévère (faible pression sanguine)
- Crise épileptique
- Perte de connaissance
- Picotements
- Œdème de Quincke (gonflement des couches les plus profondes de la peau, dont gonflement de la langue, de la gorge ou du visage)
- Essoufflement
- Urticaire, démangeaisons, éruptions cutanées ou autres réactions cutanées.

Effets indésirables psychiatriques (mentaux)

La prise de pms-CIPROFLOXACIN XL peut causer des effets indésirables psychiatriques (mentaux). Cessez de prendre pms-CIPROFLOXACIN XL et communiquez avec votre médecin si vous présentez les effets indésirables psychiatriques ci-dessous.

- Psychose, hallucinations, paranoïa (voir, entendre ou croire des choses qui ne sont pas réelles)
- Dépression ou pensées suicidaires
- Anxiété, agitation ou nervosité
- Confusion, désorientation ou troubles de l'attention
- Insomnie ou cauchemars

- Troubles de la mémoire

Troubles de la vue

Si vous présentez un quelconque trouble de la vue pendant que vous prenez pms-CIPROFLOXACIN XL, communiquez sans tarder avec un ophtalmologue.

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

La prise de pms-CIPROFLOXACIN XL ou de la suspension de ciprofloxacine peut causer des lésions nerveuses. Cessez de prendre pms-CIPROFLOXACIN XL et communiquez avec votre médecin si vous présentez les symptômes ci-dessous.

- Douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse dans les mains ou les pieds
- Altération de la perception d'un toucher léger, de la douleur, de la température, du sens de position et des vibrations et/ou diminution de la force motrice

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec pms-CIPROFLOXACIN XL:

- La théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique didanosine; des effets graves et mortels ont été signalés chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris pms-CIPROFLOXACIN XL, et la théophylline de façon concomitante.
- les antiacides, multivitamines et autres compléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, de l'aluminium, du fer ou du zinc (voir « Comment pms-CIPROFLOXACIN XL s'administre-t-il? »).
- 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, procaïnamide, amiodarone, sotalol).
- d'autres médicaments, dont :
 - les anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol);
 - la phénytoïne, la tizanidine, la duloxétine, les méthylxanthines, le sevelamer;
 - le sucralfate, l'oméprazole, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, le probénécide;
 - le sulfate ferreux, les produits enrichis de calcium (dont aliments et produits laitiers);
 - les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine;
 - le méthotrexate, le métoprolol, la ciclosporine, le carbonate de lanthane et le zolpidem.

Comment pms-CIPROFLOXACIN XL s'administre-t-il?

- Prenez pms-CIPROFLOXACIN XL conformément aux directives de votre médecin, à peu près à la même heure chaque jour. pms-CIPROFLOXACIN XL peut être pris avec de la nourriture ou à jeun.
- Ne prenez pas pms-CIPROFLOXACIN XL seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium. Vous pouvez toutefois prendre pms-CIPROFLOXACIN XL avec un repas qui contient de tels produits (*voir* « Les produits ci-dessous pourraient interagir avec pms-CIPROFLOXACIN XL : »).
- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par pms-CIPROFLOXACIN XL.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par pms-CIPROFLOXACIN XL.
- Avalez le comprimé pms-CIPROFLOXACIN XL entier avec de l'eau au besoin. **VOUS NE DEVEZ PAS DIVISER, ÉCRASER NI CROQUER LE COMPRIMÉ.**
- Si vous prenez les médicaments suivants, prenez-les au moins 6 heures avant ou 2 heures après la prise de pms-CIPROFLOXACIN XL :
 - Antiacides ou suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium
 - Sucralfate
 - Didanosine sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique
 - Suppléments contenant du fer ou du zinc
 - Tout produit (supplément ou nourriture) contenant plus de 800 mg de calcium
- Ne prenez pas pms-CIPROFLOXACIN XL pour un autre trouble et ne donnez de comprimés à personne.

Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre à la lettre les directives sur la prise de pms-CIPROFLOXACIN XL. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée de pms-CIPROFLOXACIN XL pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par ce médicament (résistance). Cela signifie que pms-CIPROFLOXACIN XL pourrait ne pas être efficaces chez vous à l'avenir. Ne partagez votre médicament avec personne.

Dose habituelle :

Infections non compliquées des voies urinaires chez la femme : Un comprimé (500 mg) une fois par jour pendant 3 jours, comme prescrit.

Infections compliquées des voies urinaires : deux comprimés (1 000) une fois par jour pendant 7 à 14 jours, comme prescrit.

Inflammation rénale : Deux comprimés (1 000 mg) une fois par jour pendant 7 à 14 jours, comme prescrit.

Votre médecin vous dira quelle dose de pms-CIPROFLOXACIN XL vous devez prendre pour traiter votre infection.

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

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

Surdosage :

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

Dose omise

Si vous avez oublié de prendre un comprimé, et qu'il reste :

- 8 heures ou plus avant votre dose suivante prévue, prenez immédiatement la dose oubliée. Prenez ensuite la dose suivante à votre heure habituelle.
- moins de 8 heures avant votre dose suivante prévue, ne prenez pas la dose oubliée. Prenez la dose suivante à votre heure habituelle.

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 pms-CIPROFLOXACIN XL?

Lorsque vous prenez pms-CIPROFLOXACIN XL, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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

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

Vous présentez une réaction cutanée évoquant un coup de soleil après une exposition au soleil ou aux rayons ultra-violets.

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	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Infection vaginale à levures : démangeaisons, sensation de brûlure, pertes blanches et épaisses		✓	
PEU FRÉQUENT			
Appareil digestif • flatulence (gaz)	✓		
Peau • Prurit (démangeaisons)			✓
RARE			
Réaction allergique • éruptions cutanées : diathèse hémorragique (susceptibilité aux saignements et aux ecchymoses [bleus]), œdème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), dermatite exfoliatrice (desquamation ou peau qui pèle), hyperpigmentation, purpura (taches de sang ou taches violettes sur la peau) • urticaire (éruptions cutanées), ampoules ou autre réaction • enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge • difficulté à avaler ou à respirer, bronchospasme (respiration sifflante) • tachycardie (battements de cœur irréguliers ou rapide) ou évanouissements			✓
Appareil cardiovasculaire • souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire (perte des fonctions cardiaque et respiratoire), collapsus cardiovasculaire (perte de conscience en raison d'une			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
interruption de l'apport de sang au cerveau) <ul style="list-style-type: none"> • embolie pulmonaire (occlusion d'une artère dans un poumon) • thrombose cérébrale (caillot de sang dans une veine du cerveau) • hypotension orthostatique (faible pression sanguine, sensation de tête légère en se levant) 			
Appareil digestif <ul style="list-style-type: none"> • constipation • sécheresse de la bouche • hémorragie (saignement) digestive • augmentation du taux de lipase dans le sang 		✓	
Sang et système lymphatique <ul style="list-style-type: none"> • acidose (acidité accrue dans le sang et les tissus) • augmentation du taux d'amylase (une enzyme) 		✓	
Fonction hépatique <ul style="list-style-type: none"> • trouble hépatique : ictère (jaunissement de la peau ou des yeux), urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles claires 			✓
Hyperglycémie (taux élevé de sucre dans le sang) <ul style="list-style-type: none"> • besoin fréquent d'uriner • soif et faim • fatigue • vision floue • maux de tête • difficulté à se concentrer 	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
<p>Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang)</p> <ul style="list-style-type: none"> • modification de l'humeur • modification de la vision • confusion • étourdissements • battements rapides du cœur • sensation d'évanouissement • maux de tête • faim • tremblements • transpiration • faiblesse 		✓	
<p>Santé mentale</p> <ul style="list-style-type: none"> • anxiété • confusion, délire • dépression • sensation d'agitation • agitation ou nervosité, difficulté à dormir • pensées ou gestes suicidaires • hallucinations, réaction maniaque (troubles mentaux) • perte de mémoire • paranoïa ou perte de contact avec la réalité • dépersonnalisation (sensation dissociative ou de détachement) • absence de réponse <p>(ces effets peuvent durer plus de 30 jours)</p>			✓
<p>Appareil locomoteur</p> <ul style="list-style-type: none"> • raideur articulaire, goutte • (exacerbation de l'arthrite) • rhabdomyolyse (dégradation du tissu musculaire) • myoclonie (spasmes musculaires) 			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> hypertonie (trop de tonus musculaire, ce qui cause des raideurs) 			
Système nerveux <ul style="list-style-type: none"> dysphasie (trouble du langage) maux de tête incoordination, somnolence (envie de dormir), vertige (sensation de déséquilibre) crises d'épilepsie / convulsions tremblements 			✓
Réaction de photosensibilisation Sensibilité à la lumière, ampoules			✓
Appareil respiratoire <ul style="list-style-type: none"> hémoptysie (toux produisant du sang) épanchement pleural (accumulation de fluide dans les poumons) détresse et arrêt respiratoires 		✓	
Augmentation de la pression à l'intérieur du crâne <ul style="list-style-type: none"> vision floue ou diplopie (vision double) maux de tête nausée 		✓	
Sens classiques <ul style="list-style-type: none"> yeux : changement ou aggravation de la vision (ces effets peuvent durer plus de 30 jours), troubles visuels (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes), nystagme (mouvements involontaires des yeux) oreilles : perte auditive troubles de l'odorat et du goûter, perte d'appétit Ces effets peuvent durer plus de 30 jours.		✓	
Symptômes d'infection		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> fièvre, frissons, somnolence 			
Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon (ces effets peuvent durer plus de 30 jours)			✓
Appareil génito-urinaire <ul style="list-style-type: none"> dysménorrhée (douleurs ou crampes menstruelles) hématurie (sang dans les urines), anomalie de la fonction rénale, cristallurie (cristaux dans les urines) candidurie (infection urinaire à levure), cystite hémorragique (inflammation de la vessie) polyurie (besoin fréquent d'uriner), calculs rénaux (pierres au rein), saignement urétral (sang dans les urines) anomalie des électrolytes (perte des liquides corporels), hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang), hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) 		✓	
TRÈS RARE			
Santé mentale <ul style="list-style-type: none"> psychose toxique (provoquée par une substance) 			✓
Appareil locomoteur <ul style="list-style-type: none"> aggravation de la myasthénie grave (un trouble musculaire), dont les symptômes sont : faiblesse, difficulté à marcher ou à avaler, chute des paupières (n'utilisez pas pms-CIPROFLOXACIN XL dans ce cas) 			✓
Système nerveux <ul style="list-style-type: none"> migraine 		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (éruption pustuleuse)			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme /effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
Anévrisme de l'aorte (renflement anormal de l'aorte, un gros vaisseau sanguin)/ dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte) <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements • évanouissement • sensation pulsatile dans l'abdomen • douleur intense et soudaine dans l'abdomen, la poitrine ou le dos 			✓
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (trouble intestinal grave) <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée sanglante ou aqueuse avec ou sans fièvre, douleur à l'estomac ou sensibilité • douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac • sang/mucus dans les selles 			✓
Épistaxis (hémorragie aiguë du nez ou saignement de nez)		✓	
Gynécomastie (enflure des seins chez les hommes)		✓	
Lymphadénopathie (ganglions lymphatiques enflés)		✓	
Neuropathie (trouble des nerfs) : douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement et faiblesse dans les pieds ou les mains			✓
Prolongation de l'espace QT (une maladie du cœur) <ul style="list-style-type: none"> • battements de cœur irréguliers 			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

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

Pour en savoir davantage au sujet de pms-CIPROFLOXACIN XL :

- Communiquer avec 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 destinés aux patients. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au : 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pharmascience Inc.
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 11 janvier 2022