

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

FLUOXINE T 500/600 comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les substances actives sont le chlorhydrate de ciprofloxacine et le tinidazole. Chaque comprimé contient 500 mg de ciprofloxacine sous forme de chlorhydrate et 600 mg de tinidazole.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables

Comprimés blancs, allongés, pelliculés, avec une face unie et une face portant la ligne de sécabilité.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

FLUOXINE T est indiqué dans les infections dues à des germes sensibles aux principes actifs et pour lesquels le traitement à base de ciprofloxacine ou de tinidazole en monothérapie n'est pas suffisant, telles que :

- Pochites chroniques et/ou réfractaires aux autres traitements.
- Infections génitales hautes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte

- Pochites chroniques et/ou réfractaires aux autres traitements : 1 comprimé de Fluoxine T 2 fois par jour pendant 4 semaines (1000 mg de ciprofloxacine + 1200 mg de tinidazole par jour pendant 4 semaines).
- Infections génitales hautes : 1 comprimé de Fluoxine T 2 fois par jour pendant 7 jours (500 mg de ciprofloxacine + 600 mg de tinidazole par 2 fois/jour pendant 7 jours).

La posologie dépend de l'indication, de la gravité des symptômes, du siège de l'infection, de la sensibilité du/des germes en cause à la ciprofloxacine, de la fonction rénale du patient.

La durée du traitement est en fonction de la sévérité de la maladie et de l'évolution clinique et bactériologique.

Le traitement des infections dues à certains germes (par exemple *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* ou staphylocoques) peut nécessiter des doses plus élevées, ainsi que l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés.

Le traitement de certaines infections (par exemple infections gynécologiques hautes, infections intra-abdominales, infections chez les patients neutropéniques et infections ostéoarticulaires) peut nécessiter l'administration concomitante d'autres agents antibactériens appropriés en fonction du germe concerné.

Mode d'administration

Fluoxine T comprimé s'administre de préférence pendant ou après un repas. Les comprimés doivent être avalés avec une boisson, sans être croqués. Fluoxine T ne doit pas être pris avec des produits laitiers (lait, yaourt) ou des jus de fruits enrichis en minéraux (jus d'orange enrichi en calcium) (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Concernant la ciprofloxacine

Hypersensibilité à la substance active, aux autres quinolones ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine (voir rubrique 4.5).

Grossesse et lactation

Le tinidazole est contre-indiqué au cours du premier trimestre de grossesse et chez la femme allaitante voir rubrique 4.6

Concernant le tinidazole

A l'égal d'autres substances de structure chimique voisine, le tinidazole est contre-indiqué chez les patients présentant ou ayant présenté de la dyscrasie sanguine, même si des altérations hématologiques persistantes n'ont pas été constatées à l'occasion des études cliniques ou en expérimentation toxicologique animale. Le tinidazole est aussi contre-indiqué chez les patients présentant une affection neurologique organique.

Le tinidazole ne sera pas administré à des patients présentant ou ayant présenté une hypersensibilité au tinidazole, à d'autres dérivés 5-nitro-imidazolés ou à l'un des composants du produit (voir rubrique 6.1).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Concernant la ciprofloxacine

Infections sévères et infection mixtes par des bactéries à Gram positif et anaérobies

La ciprofloxacine en monothérapie n'est pas adaptée au traitement des infections sévères et des infections qui peuvent être dues à des germes à Gram positif anaérobies. Pour ce type d'infections, la ciprofloxacine doit être associée à d'autres agents antibactériens appropriés.

*Infections à streptocoques (y compris *Streptococcus pneumoniae*)*

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à streptocoques en raison de son efficacité insuffisante.

Infections de l'appareil génital

Les urétrites et cervicites gonococciques, les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes peuvent être dues à des souches de *Neisseria gonorrhoeae* résistantes aux fluoroquinolones. La ciprofloxacine doit être administrée pour le traitement des urétrites et cervicites gonococciques seulement si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue.

Pour les orchio-épididymites et les infections gynécologiques hautes, un traitement empirique par la ciprofloxacine doit être envisagé uniquement en association avec un autre antibiotique approprié (par exemple une céphalosporine) sauf si la présence d'une souche de *Neisseria gonorrhoeae* résistante à la ciprofloxacine peut être exclue. Si aucune amélioration clinique n'est obtenue après 3 jours de traitement, il faut reconsidérer le choix du traitement.

Infections urinaires

La résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones (pathogène le plus fréquemment responsable des infections urinaires) varie selon les régions. Les prescripteurs doivent prendre en considération la prévalence locale de la résistance d'*Escherichia coli* aux fluoroquinolones.

Il est attendu qu'une dose unique de ciprofloxacine ait une efficacité moindre qu'un traitement de plus longue durée. Ceci est d'autant plus à prendre en compte que les taux de résistance d'*Escherichia coli* aux quinolones est en augmentation.

Infection intra-abdominales

Les données sur l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement des infections postopératoires intra-abdominales sont limitées.

Diarrhée du voyageur

Le choix de la ciprofloxacine doit prendre en compte les informations sur la résistance du germe en cause à la ciprofloxacine.

Infection ostéoarticulaires

La ciprofloxacine doit être utilisée en association avec un autre antibiotique en fonction des résultats microbiologiques.

Maladie du charbon

L'utilisation chez l'homme est basée sur les données de sensibilité *in vitro* et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur les données limitées chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon.

Population pédiatrique

L'utilisation de ciprofloxacine chez l'enfant et l'adolescent doit suivre les recommandations officielles en vigueur. Le traitement par la ciprofloxacine devra exclusivement être instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent.

La ciprofloxacine peut provoquer une arthropathie au niveau des articulations porteuses des animaux immatures. Les données de sécurité issues d'une étude randomisée en double aveugle concernant l'utilisation de la ciprofloxacine chez l'enfant (ciprofloxacine : n = 6,3 ans, comparateur n = 349, âge moyen = 6,2 ans ; extrêmes 1 à 17 ans) ont mis en évidence une incidence des arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament (distinctes des signes et symptômes cliniques liés aux articulations) à J + 42 de 7,2 % et 4,6 % sous ciprofloxacine et comparateurs. Au bout d'un an de suivi, l'incidence des arthropathies liées au traitement était respectivement de 9,0 % et 5,7 %. L'augmentation au fil du temps des cas d'arthropathies suspectées d'être en rapport avec la prise du médicament n'a pas été statistiquement significative entre les différents groupes. Étant donné la survenue possible d'événements indésirables sur les articulations et/ou tissus environnants, le traitement ne devra être instauré qu'après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques.

Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose

Des enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques. L'expérience chez les enfants âgés de 1 à 5 ans est plus limitée.

Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite

Le traitement des infections urinaires par la ciprofloxacine doit être envisagé si les autres traitements ne peuvent pas être utilisés et ce traitement devra s'appuyer sur les résultats des examens microbiologiques. Des enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans ont été inclus dans les essais cliniques.

Autres infections sévères spécifiques

Autres infections sévères, en accord avec les recommandations officielles, ou après évaluation attentive du rapport bénéfices/risques lorsque les autres traitements ne peuvent être utilisés, ou après échec du traitement conventionnel et lorsque les résultats bactériologiques le justifient.

L'utilisation de la ciprofloxacine dans les infections sévères spécifiques autres que les infections mentionnées plus haut, n'a pas été évaluée lors des essais cliniques et l'expérience clinique dans ce domaine est limitée. Par conséquent, la prudence est recommandée lors du traitement des patients présentant ce type d'infections.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactique et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ce cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place.

Système musculo-squelettique

De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport bénéfices/risques, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient les recours à la ciprofloxacine.

Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement par la ciprofloxacine. Le

risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8).

Au moindre signe de tendinite (par exemple gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint de myasthénie devra être mis au repos.

La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie (voir rubrique 4.8).

Troubles visuels

En cas d'altération de la vision ou tout effet oculaire, consulter immédiatement un ophtalmologue (voir rubrique 4.8).

Photosensibilité

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

Système nerveux central

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épiléptogène. Des cas d'état de mal épiléptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue (voir rubrique 4.8). Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des idées/pensées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (voir rubrique 4.8).

Troubles cardiaques

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple :

- un syndrome du QT long congénital,
- un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques),
- un déséquilibre électrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie),
- une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie).

Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations.

(Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9).

Système gastro-intestinal

L'apparition d'une diarrhée sévère et persistante pendant ou après le traitement (y compris plusieurs semaines après le traitement) peut être le signe d'une colite associée aux antibiotiques (mettant en jeu le pronostic vital et pouvant aboutir au décès) et nécessite un traitement immédiat (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, la prise de ciprofloxacine doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré. L'utilisation de médicaments inhibant le péristaltisme est contre-indiquée dans cette situation.

Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale. Une adaptation posologique est donc nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, comme mentionné en

rubrique 4.2, afin d'éviter une augmentation des effets indésirables due à une accumulation de ciprofloxacine.

Systeme rénal et urinaire

Des cas de cristallurie liée à l'utilisation de ciprofloxacine ont été signalés (voir rubrique 4.8). Les patients traités par ciprofloxacine doivent être correctement hydratés et toute alcalinité excessive des urines doit être évitée.

Systeme hépatobiliaire

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital ont été rapportés avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.8). Devant tout signe et symptôme d'atteinte hépatique (tels que anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou abdomen sensible à la palpation), le traitement doit être interrompu.

Déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase

Chez les patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase, des cas d'hémolyse aiguë ont été rapportés sous ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit être évitée chez ces patients à moins que le bénéfice attendu du traitement ne soit supérieur aux risques potentiels d'hémolyse. Dans ce cas, la survenue éventuelle d'une hémolyse doit être dépistée.

Résistance

L'isolement d'une bactérie résistante à la ciprofloxacine, avec ou sans surinfection clinique apparente, peut s'observer pendant ou après un traitement par la ciprofloxacine.

Il peut y avoir un risque particulier de sélectionner des bactéries résistantes à la ciprofloxacine en cas de traitement de longue durée, de traitement d'infections nosocomiales et/ou d'infections dues à *Staphylococcus* et à *Pseudomonas*.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine inhibe le CYP1A2 et peut donc augmenter la concentration sérique des substances administrées concomitamment et métabolisées par cette enzyme (par ex. théophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tizanidine, duloxétine). L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée. Par conséquent, si ces substances sont utilisées en même temps que la ciprofloxacine, les signes cliniques d'un éventuel surdosage doivent être étroitement surveillés et il pourra être nécessaire de déterminer les concentrations sériques des produits (par ex. théophylline) (voir rubrique 4.5).

Méthotrexate

L'utilisation concomitante de ciprofloxacine et de méthotrexate n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Interactions avec les tests de laboratoire

L'activité *in-vitro* de la ciprofloxacine vis-à-vis de *Mycobacterium tuberculosis* peut rendre faussement négatifs les tests bactériologiques des patients traités par ciprofloxacine.

Concernant le tinidazole

L'utilisation non justifiée de ce médicament est à proscrire. Le tinidazole s'est révélé carcinogène sur certaines espèces animales. Jusqu'à présent il n'y a pas de preuve d'un effet carcinogène chez l'homme. Des troubles neurologiques, tels qu'étourdissement, vertiges, incoordination, ataxie, neuropathie périphérique et, rarement, convulsions, peuvent se présenter. Si des symptômes neurologiques suspects se présentaient au cours du traitement, celui-ci devrait immédiatement être arrêté.

L'absorption concomitante de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par tinidazole (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Concernant la ciprofloxacine

Effets des autres produits sur la ciprofloxacine :

Médicament connus pour allonger l'intervalle QT

La ciprofloxacine, comme d'autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4).

Formation de complexes par chélation

L'administration simultanée de ciprofloxacine (voie orale) et de médicament contenant des cations polyvalents, ainsi que de compléments minéraux (par exemple calcium, magnésium, aluminium, fer), de chélateurs polymériques du phosphate (par exemple le sévélamer), de sucralfate ou d'antiacides, et de médicaments fortement tamponnés (par exemple les comprimés de didanosine) contenant du magnésium, de l'aluminium ou du calcium, réduit l'absorption de la ciprofloxacine. La ciprofloxacine doit donc être administrée 1 à 2 heures avant ou au moins 4 heures après ces substances. Cette restriction ne s'applique pas aux antiacides de la famille des antagonistes des récepteurs H2.

Alimentation et produits laitiers

Le calcium alimentaire présent dans un repas n'a pas d'incidence significative sur l'absorption du produit. Par contre, l'ingestion de produits laitiers ou de boissons enrichies en minéraux (par exemple lait, yaourt, jus d'orange enrichi en calcium) administrés en dehors des repas en même temps que la ciprofloxacine doit être évitée car l'absorption de la ciprofloxacine pourrait être réduite ;

Probenécide

Le probénécide interfère avec la sécrétion rénale de la ciprofloxacine. L'administration concomitante de probénécide et de ciprofloxacine accroît la concentration sérique de la ciprofloxacine.

Métoclopramide

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (voie orale), ce qui aboutit à une diminution du T_{max} de la ciprofloxacine. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.

Oméprazole

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de médicaments contenant de l'oméprazole conduit à une légère diminution de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe de la ciprofloxacine.

Effets de la ciprofloxacine sur les autres produits médicamenteux:

Tizanidine

La tizanidine ne doit pas être administrée en association avec la ciprofloxacine (voir rubrique 4.3). Lors d'un essai clinique mené chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de la tizanidine (augmentation de la C_{max} : d'un facteur 7, extrêmes: 4 à 21; augmentation de l'aire sous la courbe: d'un facteur 10, extrêmes: 6 à 24) a été observée lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine. L'augmentation de la concentration sérique de la tizanidine est associée à une majoration des effets hypotenseur et sédatif.

Méthotrexate

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, ce qui peut aboutir à une augmentation des taux plasmatiques de méthotrexate et à un risque majoré de réactions toxiques associées au méthotrexate. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Théophylline

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de théophylline peut occasionner un surdosage en théophylline et engendrer des effets indésirables dus à la théophylline qui, rarement, mettent en jeu le pronostic vital ou deviennent fatals. Lors d'une telle association, la théophyllinémie devra être contrôlée et la posologie de théophylline devra être diminuée si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Autres dérivés de la xanthine

Lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation de la concentration sérique de ces dérivés xanthiques a été rapportée.

Phénytoïne

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut entraîner une augmentation ou une réduction des taux sériques de phénytoïne, si bien qu'il est recommandé de contrôler la concentration du médicament.

Ciclosporine

Une augmentation transitoire de la créatininémie a été observée lors de l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant de la ciclosporine. Il est donc nécessaire de contrôler fréquemment (2 fois par semaine) la créatininémie chez ces patients.

Antivitamines K

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'antivitamines K peut augmenter les effets anticoagulants de ces derniers. Le risque peut varier selon le contexte infectieux, l'âge et l'état général du patient et il est difficile de déterminer la part de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR (« *International Normalized Ratio* »). L'INR doit être contrôlé fréquemment pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'une antivitamine K (par exemple la warfarine, l'acénocoumarol, la phenprocoumone, le fluindione).

Glibenclamide

Dans certains cas, l'administration simultanée de ciprofloxacine et de médicaments contenant du glibenclamide peut intensifier l'action du glibenclamide (hypoglycémie).

Duloxétine

Dans les essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (voir rubrique 4.4).

Ropinirole

Un essai clinique a montré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, entraînait une augmentation de la C_{max} et de l'AUC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. Une surveillance des effets indésirables liés au ropinirole et un ajustement posologique sont recommandés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Lidocaïne

Il a été démontré, chez des sujets sains, que l'utilisation simultanée de médicaments contenant de la lidocaïne avec de la ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22%. Même si le traitement par la lidocaïne est bien toléré, une possible interaction avec la ciprofloxacine, accompagnée d'effets indésirables, peut survenir en cas d'administration simultanée.

Clozapine

Après administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine et de clozapine pendant 7 jours, les concentrations sériques de la clozapine et de la N-desméthylclozapine ont été augmentées respectivement de 29 % et 31 %. Une surveillance clinique et un ajustement posologique de la clozapine sont conseillés pendant et juste après l'administration simultanée de ciprofloxacine (voir rubrique 4.4).

Sildénafil

La concentration maximale et l'aire sous la courbe du sildénafil sont approximativement doublées, chez des sujets sains, après administration simultanée d'une dose de 50 mg par voie orale et de 500 mg de ciprofloxacine. La prescription de ciprofloxacine de façon concomitante avec le sildénafil doit donc être effectuée avec précaution, en tenant compte des risques et des bénéfices.

Concernant le tinidazole

L'absorption concomitante de boissons alcoolisées est à éviter au cours du traitement et pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement, un effet disulfiram pouvant survenir (bouffées vasomotrices, crampes abdominales, vomissement, tachycardie).

Le tinidazole comprimé, comme les autres dérivés 5-nitro-imidazolés, peut potentialiser l'action des anticoagulants coumariniques. Les temps de prothrombine seront étroitement surveillés et la dose de l'anticoagulant sera adaptée si nécessaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Concernant la ciprofloxacine

Grossesse

Les données disponibles sur l'administration de la ciprofloxacine chez la femme enceinte ne font apparaître aucune malformation ou toxicité fœtale/néonatale de la ciprofloxacine. Les études chez l'animal ne révèlent aucun effet toxique direct ou indirect sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets toxiques directs ou indirects sur la reproduction. En phase prénatale et chez les jeunes animaux, des effets sur le cartilage immature ont été observés lors de l'exposition aux quinolones. La survenue d'atteintes articulaires causées par le médicament sur le cartilage de l'organisme immature humain/du fœtus ne peut donc être exclue (voir rubrique 5.3).

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la ciprofloxacine pendant la grossesse.

Le tinidazole est contre-indiqué au cours du premier trimestre de grossesse. Durant le deuxième et le troisième trimestre, il ne peut être utilisé qu'en cas d'absolue nécessité, lorsque les avantages du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère du fœtus.

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Etant donné le risque potentiel d'atteinte articulaire, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée pendant l'allaitement.

Le tinidazole est contre-indiqué pendant la période de lactation. S'il n'y a pas d'alternative, l'allaitement doit être interrompu.

Le tinidazole est distribué dans le lait maternel où il peut encore être présent plus de 72 h après administration. Les femmes n'allaiteront pas pendant au moins 3 jours après l'arrêt du traitement par le tinidazole.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En raison de ses effets neurologiques, la ciprofloxacine peut agir sur le temps de réaction. L'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines peut donc être altérée.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classe système-organe et par fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Concernant la ciprofloxacine

Les effets indésirables liés au traitement et signalés le plus fréquemment sont les nausées et les diarrhées. Les effets indésirables rapportés lors des essais cliniques et après la mise sur le marché du chlorhydrate de ciprofloxacine 500 mg comprimé sont énumérés ci-dessous par fréquence.

L'analyse des fréquences tient compte à la fois des données sur l'administration orale et intraveineuse de la ciprofloxacine.

Infections et infestations :

Peu fréquent : surinfections mycotiques.
Rare : colite associées aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4).

Affections hématologiques et du système lymphatiques :

Peu fréquent : éosinophilie.

Rare : leucopénie, anémie hémolytique, agranulocytose, pancytopénie (mettant en jeu le pronostic vital), aplasie médullaire (mettant en jeu le pronostic vital).

Affection du système immunitaire :

Rare : réaction allergique (œdème de Quincke/œdème allergique).

Très rare : réaction anaphylactique, choc anaphylactique (mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4), réaction de type maladie sérique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : anorexie

Rare : hyperglycémie

Affection psychiatriques :

Peu fréquent : hyperactivité psychomotrice/agitation.

Rare : confusion et désorientation, réactions d'anxiété, rêves anormaux, dépression (pouvant aboutir à des idées/pensées suicidaires ou à des tentatives de suicide ou à un suicide) (voir rubrique 4.4), hallucinations.

Affections du système nerveux :

Peu fréquent : céphalées, étourdissement, troubles du sommeil, dysgueusie.

Rare : paresthésie et dysesthésie, hypo-esthésie, tremblements, crises convulsives (incluant état de mal épileptiques) (voir rubrique 4.4), vertige.

Très rare : migraine, trouble de la coordination, trouble de la marche, troubles de l'olfaction, hypertension intracrânienne.

Fréquence indéterminées : neuropathie périphérique (voir rubrique 4.4).

Affections oculaires :

Rare : troubles de la vision (par exemple diplopie).

Très rare : distorsion de la vision des couleurs.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : acouphènes, surdité/altération de l'audition.

Affections cardiaques :

Fréquence indéterminée : arythmie ventriculaire et torsades de pointes (rapportées principalement chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT), allongement de l'intervalle QT observé lors d'un enregistrement ECG (voir rubrique 4.4 et 4.9).

Affections vasculaires :

Rare : vasodilatation, hypotension, syncope.

Très rare : vascularite.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dyspnée (y compris affection asthmatique).

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées, vomissement.

Peu fréquent : vomissement, douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, flatulences.

Très rare : pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : élévation des transaminases, élévation de la bilirubine.

Rare : insuffisance hépatique, ictère cholestatique, hépatite.

Très rare : nécrose hépatique (évoluant dans de très rare cas vers une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital) (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit, urticaire.

Rare : réaction de photosensibilité (voir rubrique 4.4).

Très rare : pétéchie, érythème noueux, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant mettre en jeu le pronostic vital), syndrome de Lyell (pouvant mettre en jeu le pronostic vital).

Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG).

Affections musculo-squelettiques et systémiques et affections osseuses :

Peu fréquent : douleurs musculo-squelettiques (douleurs des extrémités, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, par exemple), arthralgie.

Rare : myalgie, arthrite, augmentation du tonus musculaire et crampes.

Très rare : Faiblesse musculaire, tendinite, rupture de tendons (essentiellement le tendon d'Achille) (voir rubrique 4.4), exacerbation des symptômes de myasthénie (voir rubrique 4.4).

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : dysfonctionnement rénal.

Rare : insuffisance rénale, hématurie, cristallurie (voir rubrique 4.4), néphrite tubulo-interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : asthénie, fièvre.

Rare : œdèmes, sudation (hyperhidrose).

Investigations :

Peu fréquent : élévation des phosphatases alcalines.

Rare : élévation de l'amyasémie.

Fréquence indéterminée : augmentation de l'INR (*International Normalized Ratio*) (chez les patients traités par des antivitamines K).

Concernant le tinidazole :

Système nerveux autonome : bouffées vasomotrices.

Effets systémiques : fatigue, fièvre.

Système nerveux central et périphérique : ataxie, convulsions (rarement), tendances vertigineuses, maux de tête, hypoesthésie, paresthésie, neuropathie périphérique, troubles sensoriels, vertiges.

Système digestif : douleurs abdominales, anorexie, diarrhées, langue villeuse, glossite, stomatite, nausées et vomissements.

Système hématopoïétique : leucopénie transitoire.

Peau/annexes cutanées : des réactions allergiques parfois graves peuvent se présenter, mais rarement. Ces réactions se manifestent sous la forme de rash cutané, prurit, urticaire, œdème angioneurotique et choc anaphylactique. Des réactions cutanées sévères (telles qu'érythème multiforme, syndrome

<i>Organes des sens :</i>	de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique) peuvent survenir dans de rares cas.
<i>Système urinaire :</i>	goût métallique.
<i>Autres :</i>	urines foncées.
	des modifications de tests de biologie clinique peuvent survenir.

A l'occasion d'un traitement par des dérivés de 5-nitro-imidazolés, tels que le tinidazole, une surinfection vaginale à *Candida albicans* peut se présenter.

4.9 Surdosage

Concernant la ciprofloxacine

A la suite d'un surdosage de 12 g de ciprofloxacine, des symptômes légers de toxicité ont été décrits. Une insuffisance rénale aiguë a été signalée d'un surdosage aigu de 16 g.

Les symptômes du surdosage sont les suivants : étourdissements, tremblements, céphalées, asthénie, crises convulsives, hallucinations, confusion, gêne abdominale, insuffisance rénale et hépatique, ainsi que cristallurie et hématurie. Une toxicité rénale réversible a été décrite.

En plus des mesures d'urgence standard, par exemple un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon médicinal, il est recommandé de surveiller la fonction rénale, notamment le pH urinaire, et d'acidifier, si nécessaire, afin d'éviter une cristallurie. Les patients doivent bénéficier d'une hydratation correcte. Les antiacides contenant du calcium ou du magnésium peuvent théoriquement réduire l'absorption de ciprofloxacine en cas de surdosage.

L'hémodialyse ou la dialyse péritonéale ne permettent d'éliminer la ciprofloxacine qu'en faible quantité (< 10 %).

En cas de surdosage à la ciprofloxacine, un traitement symptomatique doit être instauré. Une surveillance par ECG doit être effectuée en raison d'un possible allongement de l'intervalle QT.

Concernant le tinidazole

Les rapports faisant état de surdosage au tinidazole chez l'être humain sont anecdotiques et ne fournissent pas de données uniformes concernant les signes et les symptômes de surdosage.

Traitement du surdosage : il n'existe pas d'antidote spécifique pour le traitement du surdosage avec le tinidazole. Un traitement symptomatique et de soutien sera instauré. Un lavage gastrique peut être utile. Le tinidazole est facilement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : combinaison d'antibactériens, ciprofloxacine & tinidazole ; code ATC J01RA11

Concernant la ciprofloxacine

Classe pharmacothérapeutique : Fluoroquinolones, Code ATC : J01MA02.

La ciprofloxacine est un antibiotique appartenant au groupe des fluoroquinolones. Son activité bactéricide résulte de l'inhibition de la topo-isomérase de type II (ADN-gyrase) et de la topo-isomérase IV, nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (AUC) et la CMI.

La résistance *in vitro* peut se développer par mutations successives entraînant des modifications des sites cibles de la ciprofloxacine sur l'ADN-gyrase et sur la topo-isomérase IV. Le degré de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones est variable. Les mutations uniques ne donnent pas

nécessairement lieu à une résistance clinique, mais les mutations multiples aboutissent généralement à une résistance clinique à plusieurs voire à toutes les substances actives de cette classe thérapeutique. Les mécanismes de résistance par imperméabilité membranaire et/ou efflux actif peuvent avoir des effets variables sur la sensibilité bactérienne aux fluoroquinolones en fonction de leurs propriétés physicochimiques et en fonction de l'affinité des systèmes de transport pour les différents antibiotiques de cette classe thérapeutique. Tous les mécanismes de résistance *in vitro* sont fréquemment observés chez les isolats cliniques. La résistance aux autres familles d'antibiotiques par des mécanismes comme ceux affectant la perméabilité membranaire (fréquents avec *Pseudomonas aeruginosa*) et les mécanismes d'efflux, peuvent altérer la sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine. Une résistance plasmidique codée par les gènes a été observée.

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes :

Recommandations EUCAST :

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
Concentrations critiques non liées aux espèces*	S ≤ 0,5 mg/L	R > 1 mg/L

¹ *Staphylococcus* spp. - les concentrations critiques définies pour la ciprofloxacine correspondant à un traitement utilisant des doses élevées.
* Les concentrations critiques non liées aux espèces ont été déterminées principalement sur la base des données PK/PD et sont indépendantes de la distribution des CMI d'espèces spécifiques. Elles s'appliquent uniquement aux espèces pour lesquelles aucune concentration critique propre à l'espèce n'a été définie et non celles pour lesquelles un test de sensibilité n'est pas recommandé.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé lorsque l'intérêt du médicament dans certains types d'infections peut être mis en cause du fait de la prévalence de la résistance locale.

Classification des espèces en fonction de la sensibilité à la ciprofloxacine (voir rubrique 4.4 pour les streptocoques).

Espèces habituellement sensibles :	Espèces inconstamment sensibles	Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif <i>Bacillus anthracis</i> (1)	Aérobies à Gram positif <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)	Aérobies à Gram positif <i>Actinomyces</i>
Aérobies à Gram négatif <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> *	<i>Staphylococcus</i> spp.* (2) Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Aérobies à Gram négatif <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> Anaérobies A l'exception de celles listées ci-dessus

<i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersenia pestis</i> Anaérobies <i>Mobiluncus</i> Autres <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)	<i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsellia pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * Anaérobies <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>	Autres <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureoplasma urealitycum</i>
<p>* L'efficacité clinique a été démontrée pour des isolats sensibles dans les indications cliniques approuvées + Taux de sensibilité naturellement ≥ 50 % dans un ou plusieurs pays de l'UE (\$) sensibilité naturellement intermédiaire en l'absence de mécanisme de résistance acquise (1) Des études ont été menées chez l'animal sur des infections expérimentales effectuées par inhalation de spores de <i>Bacillus anthracis</i> ; ces études montrent que l'antibiothérapie, commencée précocement après exposition, permet d'éviter la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistant dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante. L'utilisation recommandée chez l'homme est principalement basée sur les données de sensibilité <i>in vitro</i> et sur les données expérimentales chez l'animal, de même que sur des données limitées chez l'homme. Une durée de deux mois de traitement par ciprofloxacine administrée par voie orale à la posologie de 500 mg deux fois par jour chez l'adulte est considérée comme efficace pour prévenir la maladie du charbon chez l'homme. Le médecin doit se référer aux recommandations nationales et/ou internationales concernant le traitement de la maladie du charbon (2) Les souches de <i>S. aureus</i> résistantes à la méticilline expriment très fréquemment une co-résistance aux fluoroquinolones. La fréquence de résistance à la méticilline est d'environ 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et est généralement plus élevée en milieu hospitalier.</p>		

Concernant le tinidazole

Classe pharmacothérapeutique: antibactériens systémiques, Code ATC: J01XDD02.

Le tinidazole est un dérivé synthétique de la série des imidazoles substitués, destiné au traitement des infections dues à *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* et à des bactérie anaérobies strictes sensibles, telles que *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides* spp., *Fusobacteria* spp., *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Eubacteria* spp. et *Veillonella* spp.

Le tinidazole est aussi actif *in vitro* sur *Gardnerella vaginalis*, mais il est dénué d'activité sur *Candida albicans*.

Le mode d'action du tinidazole sur les bactéries anaérobies comporte une pénétration de la substance de la cellule bactérienne avec altération subséquente des chaînes d'ADN ou inhibition de leur synthèse.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Concernant la ciprofloxacine

Absorption

Après administration orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine en comprimés, la ciprofloxacine est absorbée de façon rapide et important, essentiellement au niveau de l'intestin grêle, et sa concentration sérique maximale est atteinte 1 à 2 heures après la prise.

Après administration de doses uniques de 100-750 mg, les concentrations sériques maximales (C_{max}) obtenues sont dose-dépendantes et comprises entre 0,56 et 3,7 mg/L. Les concentrations sériques sont proportionnelles à la dose administrée jusqu'à une dose de 1.000 mg.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70 à 80 %.

Après administration d'une dose orale de 500 mg toutes les 12 h, l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration sérique en fonction du temps obtenue est équivalente à celle observée après une perfusion intraveineuse d'une heure de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

Distribution

La liaison aux protéines de la ciprofloxacine est faible (20-30 %). La ciprofloxacine est largement présente dans le plasma sous forme non ionisée et le volume de distribution à l'équilibre est important, de l'ordre de 2-3 L/kg de masse corporelle.

Les concentrations de la ciprofloxacine sont élevées dans de nombreux tissus, comme les poumons (liquide épithélial, macrophages alvéolaires, tissu de biopsie), les sinus et les lésions inflammatoires (liquide vésiculaire à base de cantharidine) ou l'appareil uro-génital (urine, prostate, endomètre) où les concentrations totales dépassent celles atteintes dans le plasma.

Métabolisme

Quatre métabolites ont été détectés à de faibles concentrations à savoir : deséthylènciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). Les métabolites présentent une activité antimicrobienne *in vitro*, mais moindre que celle observée avec la molécule mère.

La ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des isoenzymes 1A2 du CYP450.

Élimination

La ciprofloxacine est excrétée principalement sous forme inchangée par voie rénale et, à moindre degré, par voie fécale. La demie-vie d'élimination sérique chez les sujets à fonction rénale normale est d'environ 4 à 7 heures.

	Excrétion de la ciprofloxacine (% de la dose)	
	Administration par voie orale	
	Urine	Fécès
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Métabolites (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

La clairance rénale est comprise entre 180 et 300 mL/kg/h et la clairance totale entre 480 et 600 mL/kg/h. La clairance est éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire. En cas d'insuffisance rénale sévère, la demie-vie de la ciprofloxacine est augmentée jusqu'à 12 h. La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement due à une sécrétion intestinale et au métabolisme. 1 % de la dose est excrétée par voie biliaire. Les concentrations de ciprofloxacine dans la bile sont élevées.

Chez l'enfant :

Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées.

Une étude menée chez l'enfant montre que la C_{max} et l'AUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et l'AUC n'a été observée après administration répétées (10 mg/kg trois fois par jour).

Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la C_{max} a été de 6,1 mg/L (intervalle : 4,6-8,3 mg/L) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/L (intervalle : 4,7-11,8 mg/L) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs d'AUC ont été respectivement de 17,4 mg.h/L (intervalle : 11,8-32,0 mg.h/L) et de 16,5 mg.h/L (intervalle : 11,0-23,8 mg.h/L) dans ces mêmes groupes d'âge.

Ces valeurs sont comprises dans le même intervalle que celles rapportées chez l'adulte aux doses thérapeutiques. D'après l'analyse de pharmacocinétique de population d'enfants atteints de diverses infections, la demie-vie prédictive moyenne chez l'enfant est d'environ 4 à 5 heures et la biodisponibilité de la suspension buvable est comprise entre 50 et 80 %.

Concernant le tinidazole

Le tinidazole est rapidement et complètement absorbé après une administration unique de 2 g. Les pics sériques sont obtenus 1 à 2 h après la prise. Ensuite les concentrations sériques diminuent lentement et la substance est encore décelable dans le sérum à la 48^{ème} heure. La demi-vie d'élimination du tinidazole est de 12,7 ± 0,5 h. Les concentrations sériques obtenues après administration de 2 g de tinidazole *per os* sont de 41 ± 5 mg/mL à la 1^{ère} heure, 46 ± 4 mg/mL à la 4^{ème} heure et 19 ± 2 mg/mL à la 24^{ème} heure.

La liaison aux protéines sériques est d'environ 12 %. Après administration d'une dose de tinidazole, l'élimination urinaire est de l'ordre de 20 à 25 % sous forme inchangée et d'environ 12 % sous forme de métabolites. L'insuffisance rénale modérée à sévère ne modifie pas de façon importante de la pharmacocinétique du tinidazole (voir rubrique 4.2).

Jusqu'à 5 % de la dose administrée est excrétée dans les fèces.

Le tinidazole présente une pénétration tissulaire à des concentrations cliniquement efficaces. Un passage de la barrière hémato-méningée a aussi été constaté.

5.3 Données de sécurité préclinique

Concernant la ciprofloxacine

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en dose unique, en administrations répétées, de cancérogenèse ou des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Comme d'autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des niveaux d'exposition pertinents pour la pratique clinique. Les données de photomutagenèse/photocancérogenèse montrent de faibles effets photomutagènes ou phototumorigènes de la ciprofloxacine lors des études *in vitro* et au cours des expériences chez l'animal. Ces effets sont comparables à ceux des autres inhibiteurs de la gyrase.

Tolérance articulaire :

Comme les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine provoque des lésions des grosses articulations de l'animal immature. L'étendue des lésions cartilagineuses varie en fonction de l'âge, de l'espèce et de la dose ; la mise au repos des articulations peut réduire ces lésions. Les études chez l'animal adulte (rat, chien) ne rapportent aucune lésion cartilagineuse. Lors d'une étude chez de jeunes chiens beagles, la ciprofloxacine a provoqué de sévères lésions articulaires aux doses thérapeutiques après deux semaines de traitement, et ces modifications étaient encore présentes après 5 mois.

Concernant le tinidazole

Des effets n'ont été observés dans des études non-cliniques qu'à des expositions largement supérieures à l'exposition chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les substances actives sont la ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate) et le tinidazole.

Les autres composants de FLUOXINE T sont : cellulose microcristalline, amidon de maïs, talc, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique, crospovidone, opadry II blanc (E171).

6.2 Incompatibilités

Pas d'incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

24 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 30 °C et à l'abri de la lumière, les comprimés gardent leur activité jusqu'à la date indiquée sur le conditionnement.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite de 10 comprimés pelliculés sécables sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exphar sa

Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone II - Avenue Thomas Edison 105 - 1402 Thines -

Belgium Téléphone : +32 2 344.48.70

Fax : +32 2 346.03.14

8. DISPENSATION

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste I

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.,

E-1105, Industrial Area, Phase-III,

Bhiwadi, District Alwar (Raj.)

INDE

Téléphone : 91+11+25920748

Fax : 91+11+25920747

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2015