

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CIPRO®

(comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine)

250 mg, 500 mg, 750 mg

USP

CIPRO® I.V.

(ciprofloxacine pour injection)

10 mg par mL d'eau pour injection

Normes de Bayer

CIPRO® I.V. EN MINI-SACS

(ciprofloxacine pour injection)

2 mg par mL de dextrose à 5 %

Normes de Bayer

SUSPENSION BUVALE CIPRO®

(suspension buvable de ciprofloxacine)

10 g/100 mL

Normes de Bayer

Antibactérien

**Bayer Inc.
77 Belfield Road
Toronto (Ontario)
M9W 1G6
Canada**

Date de révision : 5 juin 2008

www.bayer.ca

Numéro de contrôle : 120682

© 2008, Bayer Inc.

® CIPRO est une marque déposée utilisée sous licence par Bayer Inc.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

CIPRO®

(comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine)

250 mg, 500 mg, 750 mg

USP

CIPRO® I.V.

(ciprofloxacine pour injection)

10 mg par mL d'eau pour injection

Normes de Bayer

CIPRO® I.V. EN MINI-SACS

(ciprofloxacine pour injection)

2 mg par mL de dextrose à 5 %

Normes de Bayer

SUSPENSION BUVABLE CIPRO®

(suspension buvable de ciprofloxacine)

10 g/100 mL

Normes de Bayer

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibactérien

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Action

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et la synthèse des protéines par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces observations donnent à penser que la ciprofloxacine pourrait posséder 2 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 **MICROBIOLOGIE**). Il n'y a pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

Pharmacologie clinique (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**)

Absorption

L'administration d'un seul comprimé à 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine est suivie d'une absorption rapide et importante, surtout par l'intestin grêle, et les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 1 et 2 heures plus tard.

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la suspension buvable de ciprofloxacine à 10 % sont pratiquement identiques à ceux des comprimés.

Les concentrations sériques maximales moyennes étaient atteintes à la fin d'une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine. Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été linéaires pour toutes les doses administrées par voie intraveineuse, jusqu'à concurrence de 400 mg.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques produits par l'administration de deux ou de trois perfusions intraveineuses par jour n'a mis en évidence aucune accumulation de la ciprofloxacine ni de ses métabolites.

Une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a produit une aire sous la courbe (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à celle produite par l'administration par voie orale de 250 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

Une perfusion de 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a été bioéquivalente pour ce qui est de l'ASC à l'administration par voie orale de 500 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

La dose de 400 mg administrée par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures a produit une C_{\max} semblable à celle obtenue avec le comprimé à 750 mg.

Une perfusion de 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 8 heures est équivalente pour ce qui est de l'ASC à l'administration par voie orale de 750 mg toutes les 12 heures.

Distribution

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

Métabolisme

De faibles concentrations de quatre métabolites ont été observées. Les métabolites sont la déséthylènegiprofloxacine (M1), la sulfociprofloxacine (M2), l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). Les métabolites M 1 à M 3 ont une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. Le métabolite M 4, dont la concentration est la plus faible des quatre, a une activité antimicrobienne largement équivalente à celle de la norfloxacine.

Élimination

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

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

Généralités

L'étude de l'association de ciprofloxacine et de métronidazole a révélé que, aux doses évaluées, le métronidazole modifie très peu les concentrations sériques de ciprofloxacine. L'administration par voie orale de métronidazole à raison de 500 mg toutes les 6 heures et de ciprofloxacine à raison de 500 mg toutes les 12 heures produit les concentrations sériques de métronidazole suivantes : ASC_{0-6} : 156,3 mg•h/L; C_{max} : 31,3 mg/L; t_{max} : 1,71 heure. L'administration par voie intraveineuse de métronidazole à raison de 500 mg toutes les 6 heures et de ciprofloxacine à raison de 400 mg

toutes les 12 heures produit les concentrations sériques de métronidazole suivantes : ASC_{0-6} : 153,0 mg•h/L; C_{max} : 33,6 mg/L; t_{max} : 1,0 heure (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

La perfusion i.v. de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures, associée à l'administration par voie i.v. de pipéracilline sodique à raison de 50 mg/kg toutes les 4 heures, a produit des concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine de 3,02 µg/mL et de 1,18 µg/mL respectivement 30 minutes et 6 à 8 heures après la fin de la perfusion. Administrée seule, la perfusion i.v. de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures a produit des concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine de 3,67 µg/mL et de 1,16 µg/mL respectivement 30 minutes et 6 heures après la fin de la perfusion.

INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES

A) Administration orale

CIPRO[®] (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine) et la suspension buvable CIPRO[®] (suspension buvable de ciprofloxacine) peuvent être indiqués pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles.

Infections des voies respiratoires

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique causées par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Streptococcus pneumoniae

Pneumonie lobaire causée par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

Sinusite aiguë causée par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Streptococcus pneumoniae

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

Infections des voies urinaires

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

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus faecalis

Cystite aiguë non compliquée

chez les femmes, causées par *Escherichia coli*

Prostatite bactérienne chronique

Infections causées par :

Escherichia coli

Infections de la peau et des tissus mous

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Streptococcus pyogenes

Infections des os et des articulations

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Diarrhée infectieuse (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué)

Infections causées par :

Campylobacter jejuni

Escherichia coli (souches entérotoxigènes)

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella sonnei

Porteurs de méningocoques

Traitement des porteurs sains de *Neisseria meningitidis* visant l'élimination des méningocoques du rhino-pharynx. Il faut déterminer aussi tôt que possible la CMI à partir d'un isolat provenant du propositus. **La ciprofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement de la méningite à méningocoques.**

Fièvre typhoïde (fièvre entérique)

Infections causées par :

Salmonella paratyphi

Salmonella typhi

Gonorrhée non compliquée

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

B) Administration intraveineuse

CIPRO® I.V. (ciprofloxacine pour injection) peut être indiqué pour le traitement des patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles.

Infections des voies respiratoires

Pneumonie lobaire causée par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

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

Infections des voies urinaires

Infections compliquées des voies urinaires basses et hautes, y compris la pyélonéphrite, causées par :

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Infections de la peau et des annexes

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pyogenes

Septicémie

Infections causées par :

Escherichia coli

Salmonella typhi

Os

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Pseudomonas aeruginosa

Infections intra-abdominales compliquées, en association au métronidazole seulement (voir**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)**

Infections causées par :

Escherichia coli

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella pneumoniae

Bacteroides fragilis

Remarque : La plupart des bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*, sont résistantes à la ciprofloxacine. Par conséquent, la ciprofloxacine ne doit pas être administrée seule pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées. Au cours d'études cliniques, son efficacité contre les entérocoques n'a été que de 75 %.

Traitement empirique de la neutropénie fébrile (en association à la pipéracilline sodique) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

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 CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. et la suspension buvable CIPRO[®] peut être amorcé avant l'obtention des résultats. Il peut cependant être nécessaire de modifier ce traitement une fois que les résultats sont connus ou en l'absence d'amélioration clinique. Des cultures et des antibiogrammes effectués périodiquement pendant le traitement fournissent des renseignements sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne. Si l'on présume qu'une infection est, en partie, imputable à des germes anaérobies, un traitement approprié doit être administré.

CONTRE-INDICATIONS

CIPRO[®] (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine), CIPRO[®] I.V. (ciprofloxacine pour injection) et la suspension buvable CIPRO[®] (suspension buvable de ciprofloxacine) sont contre-indiqués chez les sujets qui ont présenté une hypersensibilité à la ciprofloxacine, ou à d'autres quinolones, ou à un des excipients.

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).

MISES EN GARDE

L'innocuité de CIPRO[®] (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine), de CIPRO[®] I.V. (ciprofloxacine pour injection) et de la suspension buvable CIPRO[®] (suspension buvable de ciprofloxacine) chez les enfants, les adolescents (moins de 18 ans), les femmes enceintes et celles qui allaitent n'a pas encore été établie (voir **PRÉCAUTIONS : Enfants, Grossesse et Allaitement). 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 **TOXICOLOGIE**). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage.**

SNC et effets psychiatriques

Convulsions, hausse de la pression intracrânienne et psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, dont la ciprofloxacine. La ciprofloxacine peut aussi provoquer une stimulation du système nerveux central (SNC) susceptible d'entraîner tremblements, agitation, sensations ébrieuses, confusion, hallucinations, dépression, nervosité, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers un comportement autodestructeur. Ces réactions peuvent survenir dès la première prise du médicament. Si ces réactions surviennent, il faut cesser d'administrer la ciprofloxacine et prendre les mesures qui s'imposent. Comme toutes les quinolones, la ciprofloxacine doit être administrée avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC, comme l'artériosclérose cérébrale grave, l'épilepsie et d'autres facteurs qui prédisposent aux convulsions ou qui abaissent le seuil convulsif (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Cytochrome P₄₅₀

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des enzymes 1A2 du CYP₄₅₀. La prudence s'impose 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 et clozapine). En effet, 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 (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Hypersensibilité

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

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

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

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibactériens, dont la ciprofloxacine. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocôlite muco-membraneuse, 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*. *Clostridium 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 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 *Clostridium 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 *Clostridium difficile*. Comme les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder l'élimination de *Clostridium 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 **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

PRÉCAUTIONS

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT CIPRO® I.V. ET DE LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les convulsions, 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 réactions. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et régler la posologie en conséquence.

Des cas de rupture d'un tendon (en général du tendon d'Achille) ont été signalés, principalement chez des personnes âgées prenant déjà des glucocorticoïdes par voie générale. Au premier signe de tendinite (c.-à-d. enflure douloureuse), le patient doit consulter un médecin et abandonner l'antibiothérapie. La mise au repos du membre touché s'impose et le patient doit éviter certaines activités physiques (pour ne pas accroître le risque de rupture du tendon). La ciprofloxacine ne convient pas aux patients qui ont des antécédents clairs de troubles des tendons liés au traitement par une quinolone, car une nouvelle exposition à une fluoroquinolone pourrait causer de tels troubles.

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.

On a montré que la ciprofloxacine produisait une photosensibilisation. Les patients prenant la ciprofloxacine doivent éviter de s'exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets intenses. En cas de photosensibilisation (c.-à-d., réaction cutanée évoquant un coup de soleil), interrompre le traitement.

La perfusion intraveineuse de ciprofloxacine doit être administrée lentement (60 minutes). Des réactions au point d'injection ont été signalées par suite de la perfusion intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion dure 30 minutes ou moins ou si elle est administrée dans une petite veine de la main.

L'administration prolongée de CIPRO[®] et de CIPRO[®] I.V. peut entraîner une prolifération de microorganismes rebelles. Il faut donc surveiller étroitement le patient et, si une surinfection survient pendant le traitement, les mesures qui s'imposent doivent être prises.

Grossesse

L'innocuité de CIPRO[®], de CIPRO[®] I.V. et de la suspension buvable CIPRO[®] pendant la grossesse n'a pas encore été établie. CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. et la suspension buvable CIPRO[®] ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE**). Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé au cours des études effectuées sur les animaux avec CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. et la suspension buvable CIPRO[®].

Allaitement

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 CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. ou la suspension buvable CIPRO[®], en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson (voir **MISES EN GARDE**).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces (voir **MISES EN GARDE** et **TOXICOLOGIE**).

Personnes âgées

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Altération de la fonction rénale

Comme la ciprofloxacine est surtout éliminée par le rein, CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. ou la suspension buvable CIPRO[®] doivent être administrés avec prudence et à une dose réduite chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Altération de la fonction hépatique

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

Prise du volant et utilisation de machines

Même quand le patient prend la ciprofloxacine exactement selon les directives, le médicament peut modifier le temps de réaction au point d'altérer sa capacité de conduire ou d'actionner une machine, surtout s'il consomme de l'alcool.

Charge en saccharose de la suspension buvable

Comme la suspension buvable contient du saccharose, elle ne convient pas aux patients qui présentent les rares troubles héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose ou le déficit en sucrase-isomaltase (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Charge en dextrose de la solution intraveineuse

La ciprofloxacine pour injection (en mini-sacs) contient du glucose. Il faut en tenir compte chez les patients atteints de diabète sucré. Le mini-sac de 100 mL contient 5 g de glucose et le mini-sac de 200 mL en contient 10 g (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Interactions médicamenteuses

Caféine

On a démontré que la caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. L'ingestion exagérée de caféine doit être évitée.

Clozapine

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 **MISES EN GARDE**).

Ciclosporine

Certaines quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à des élévations transitoires des concentrations sériques de créatinine chez les patients qui reçoivent de la ciclosporine de façon concomitante.

Duloxétine

Au cours d'études cliniques, on a démontré que l'administration concomitante de duloxétine et de puissants 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.

Sulfate ferreux

L'administration orale de doses thérapeutiques de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale; l'administration concomitante n'est donc pas recommandée.

Aliments et produits laitiers

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

Glibenclamide

L'action du glibenclamide peut dans certains cas être renforcée (hypoglycémie) par l'administration concomitante de ciprofloxacine.

Antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine

Les antagonistes des récepteurs H₂ à l'histamine ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

Lidocaïne

Chez des sujets en bonne santé, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP₄₅₀, réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.

Méthotrexate

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. Par conséquent, les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.

Métoclopramide

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.

Cations polyvalents

L'administration concomitante d'une quinolone, 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 sucralfate et Videx[®] (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage

pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la quinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures à celles recherchées. La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après la prise de ces préparations.

AINS

Il a été signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de convulsions.

Probénécide

Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine.

Ropinirole

Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré 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.

Théophylline

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 (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

Tizanidine

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 **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

Warfarine

On a signalé que les quinolones accentuent les effets de la warfarine, anticoagulant oral, et de ses dérivés. Durant l'administration concomitante de ces médicaments, il faut surveiller de près le temps de Quick ou effectuer d'autres tests de coagulation.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

CIPRO[®] (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine), CIPRO[®] I.V. (ciprofloxacine pour injection) et la suspension buvable CIPRO[®] (suspension buvable de ciprofloxacine) sont généralement bien tolérés. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale, 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

Des réactions indésirables, dont le lien avec la ciprofloxacine est possible, probable ou très probable, sont survenues chez 1395 (8,8 %) des sujets. La fréquence des réactions indésirables en fonction du type de traitement (oral, i.v. ou séquentiel) a été de 8,0 % pour le groupe recevant un traitement oral, de 17,0 % pour le groupe traité par CIPRO[®] I.V. et de 15,3 % pour le groupe recevant un traitement séquentiel. La différence entre le groupe recevant le traitement oral et celui recevant le traitement i.v. porte sur les réactions indésirables d'ordre vasculaire, qui sont associées à l'administration i.v.

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

Chez des sujets recevant CIPRO[®] I.V., les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les éruptions cutanées (1,8 %), la diarrhée (1,0 %) et la douleur au point d'injection (1,0 %).

Des réactions au point d'injection ont été signalées. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion dure 30 minutes ou moins. Il peut s'agir de réactions cutanées au point d'injection, qui disparaissent rapidement une fois la perfusion terminée. L'administration intraveineuse n'est pas contre-indiquée par la suite, à moins que ces réactions se reproduisent ou s'aggravent.

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

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

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

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

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

Hypersensibilité : éruptions cutanées. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes du visage, vasculaire et laryngé, fièvre d'origine thérapeutique, bulles hémorragiques et petits nodules (papules) croûteux témoignant d'une atteinte vasculaire (vasculite), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction évoquant une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), éruptions cutanées prurigineuses, l'érythème polymorphe (mineur), l'érythème noueux, les troubles hépatiques importants, dont la nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital), nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

Point d'injection : thrombophlébite et réactions au point d'injection (p. ex. œdème, hypersensibilité, inflammation, douleur). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : sensation de cuisson, érythème, douleurs, paresthésie, gonflement.

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

Appareil locomoteur : Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : vague endolorissement, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (surtout du tendon d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille), myalgie (douleur musculaire). La réaction suivante a été signalée dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave).

On a signalé 54 cas d'arthropathie liés à CIPRO[®], dont 10 chez des enfants. L'arthralgie était habituellement le premier symptôme qui entraînait une évaluation rapide et le retrait du médicament. Aucune arthropathie irréversible n'a été observée.

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalées, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. La réaction suivante a été signalée dans de rares cas : paresthésie (paralgésie périphérique). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : rêves anormaux (cauchemars), anxiété, apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), psychose, hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première administration de CIPRO[®]. Il faut alors interrompre l'administration de CIPRO[®] et avertir le médecin sur-le-champ.

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

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

Peau et annexes : prurit, éruptions cutanées, éruption maculopapuleuse. La réaction suivante a été signalée dans de rares cas : réaction de photosensibilisation. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, eczéma photosensible, pétéchies, urticaire.

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

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

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

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

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables associées au traitement par la ciprofloxacine et le métronidazole ont été semblables à celles déjà observées au cours du traitement par la ciprofloxacine seule, les réactions suivantes s'étant ajoutées :

Appareil cardio-vasculaire : œdème périphérique.

Appareil digestif : colite, gastrite, décoloration de la langue.

Sang et système lymphatique : trouble de la coagulation, thrombocythémie.

Peau : dermatite fongique, éruption pustuleuse, transpiration.

Métabolisme : guérison anormale, hypernatrémie.

Systeme nerveux : demence.

Appareil urinaire : necrose des tumeurs renales, incontinence urinaire.

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et 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) : arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardio-respiratoire, collapsus cardio-vasculaire, 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, phobie, épanchement pleural, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace Q-T (moins d'un cas par million), calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes (moins d'un cas par million), psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire (moins d'un cas par million), tachycardie ventriculaire (moins d'un cas par million), vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

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

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

Si on soupçonne un surdosage, il faut communiquer avec le centre antipoisons régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dans tous les cas, la détermination de la posologie doit tenir compte de l'intensité et de la nature de l'infection, de la sensibilité du microorganisme en cause, ainsi que des réactions de défense et de l'état de la fonction rénale du patient.

Administration orale

CIPRO[®] (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine) et la suspension buvable CIPRO[®] (suspension buvable de ciprofloxacine)^A peuvent être administrés avant ou après les repas. L'absorption est plus rapide à jeun. Il faut recommander aux patients de boire beaucoup et d'éviter de consommer des produits laitiers et de prendre des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

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

La ciprofloxacine peut être prise 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 la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou deux heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Adultes

Les posologies recommandées des comprimés et de la suspension buvable CIPRO® sont les suivantes :

Tableau 1 : Posologies recommandées des comprimés et de la suspension buvable CIPRO®

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

* p. ex., pneumonie nosocomiale, ostéomyélite

^A Une cuillerée à thé (5 mL) de la suspension buvable de ciprofloxacine à 10 % = 500 mg de ciprofloxacine. Voir les directives ci-dessous concernant la préparation de la suspension buvable.

Tableau 2 : Préparation de la suspension buvable de ciprofloxacine

Posologie	Volume (mL) de la suspension buvable à 10 %
250 mg	2,5 mL
500 mg	5 mL
750 mg	7,5 mL

La durée du traitement dépend de l'intensité de l'infection et des réponses clinique et bactériologique; elle doit être en moyenne de 7 à 14 jours. En général, le traitement doit continuer pendant 3 jours après la disparition des symptômes cliniques ou jusqu'à ce que les cultures soient négatives. Un traitement minimum de 6 à 8 semaines ou maximum de 3 mois peut être nécessaire dans les cas d'ostéomyélite. Pour la cystite aiguë chez les femmes, un traitement de 3 à 5 jours peut suffire. Pour la diarrhée infectieuse, un traitement de 5 jours peut suffire. La fièvre typhoïde nécessite un traitement de 14 jours. Contre la sinusite aiguë, il faut administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Contre la prostatite bactérienne chronique, il faut administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 28 jours.

Directives à l'intention du pharmacien concernant la préparation de la suspension buvable CIPRO®

1. Le petit flacon contient les microcapsules de ciprofloxacine et le gros flacon contient le diluant.
2. Ouvrir les deux flacons. Bouchon à l'épreuve des enfants : appuyer sur le bouchon (voir directives sur le bouchon) tout en le tournant vers la gauche.
3. Verser toutes les microcapsules dans le flacon de diluant. **Ne pas ajouter d'eau à la suspension.**
4. Refermer le gros flacon (voir directives sur le bouchon) et bien l'agiter pendant environ 15 secondes. La suspension est prête à l'emploi.

Directives à l'intention du patient prenant la suspension buvable CIPRO®

Avant de prendre la suspension, bien agiter le flacon pendant environ 15 secondes.

Prendre la quantité de suspension prescrite. Ne pas croquer les microcapsules. Toujours bien refermer le flacon (voir directives sur le bouchon). La suspension est stable pendant 14 jours, qu'elle soit réfrigérée ou conservée à température ambiante (5 et 25 °C). Ne pas placer le flacon à l'horizontale. Une fois le traitement terminé, jeter le reste de la suspension.

Administration intraveineuse

La ciprofloxacine doit être administrée par une perfusion i.v. d'une durée de 60 minutes. La perfusion lente dans une grosse veine réduit la gêne éprouvée par le patient et le risque d'irritation veineuse.

Adultes

Les posologies recommandées de CIPRO® I.V. (ciprofloxacine pour injection) sont les suivantes :

Tableau 3 : Posologies recommandées de CIPRO® I.V. (ciprofloxacine pour injection) chez les adultes

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Voies urinaires	moyenne, grave, compliquée	200 mg à 400 mg	12 h	400 mg à 800 mg
Voies respiratoires	moyenne, grave	400 mg	8 à 12 h	800 mg à 1200 mg
Peau et annexes Sang Os	moyenne	400 mg	12 h	800 mg
Abdomen	compliquée	400 mg	12 h	400 mg q 12 h et seulement en association à 500 mg i.v. q 6 h de métronidazole*

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Traitement empirique de la neutropénie fébrile	grave			
	ciprofloxacine	400 mg	8 h	1200 mg
	+			
	pipéracilline sodique	50 mg/kg	4 h	sans dépasser 24 g/jour

- 1) On a obtenu un succès clinique chez un petit nombre de patients qu'on avait fait passer au traitement par voie orale (CIPRO[®], 500 mg p.o. q 12 h, et métronidazole, 500 mg p.o. q 6 h) au cours du troisième, quatrième ou cinquième jour du traitement, quand ils étaient en mesure de prendre un médicament par voie orale et qu'on avait observé une réponse clinique au traitement par voie intraveineuse.
- 2) Voir les renseignements d'ordonnance, dont les mises en garde, dans la monographie du métronidazole.
- 3) Les renseignements sur l'association de CIPRO[®] et du métronidazole figurent aux rubriques **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** de la présente monographie.

Aucune étude clinique décisive sur les infections graves autres que celles des voies respiratoires n'a été effectuée.

La durée du traitement dépend de l'intensité de l'infection. En général, le traitement par la ciprofloxacine doit continuer pendant au moins 3 jours après la disparition des signes et des symptômes de l'infection. La durée habituelle du traitement est de 7 à 14 jours; un traitement plus long peut être nécessaire dans les cas d'infections graves ou compliquées. Pour les infections des os et des articulations, un traitement de 4 à 6 semaines ou plus peut être nécessaire.

Traitement séquentiel i.v.-oral

Chez un patient recevant la ciprofloxacine par voie i.v., le médecin peut, à sa discrétion, envisager l'administration de ciprofloxacine par voie orale si elle est indiquée sur le plan clinique. Aucune étude clinique sur l'administration d'un traitement séquentiel i.v.-oral dans les cas de septicémie n'a cependant été effectuée.

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ**

L'ÊTRE HUMAIN). Cette autre voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Le tableau suivant donne des directives à cet égard. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 4 : Dose quotidienne maximale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine

Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose quotidienne maximale		Concentration sérique de créatinine mg/100 mL
	Voie orale	Voie i.v.	
31 à 60	1000 mg	800 mg	1,4 à 1,9
≤ 30	500 mg	400 mg	≥ 2,0

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

Hémodialyse

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, se servir du tableau 4 pour déterminer la posologie. Administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

Lorsque seule la concentration sérique de créatinine est connue, la formule suivante (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) peut être utilisée pour obtenir la clairance de la créatinine. Les concentrations sériques de créatinine devraient représenter un état stable de la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (mL/s)

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

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

Unités traditionnelles (mL/min)

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

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

Altération de la fonction hépatique

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CIPRO[®], de CIPRO[®] I.V. et de la suspension buvable CIPRO[®] chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. CIPRO[®], CIPRO[®] I.V. et la suspension buvable CIPRO[®] ne doivent pas être administrés chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE**).

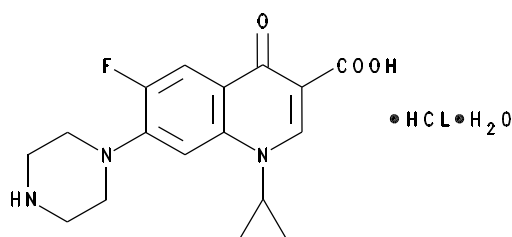
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

PRINCIPE ACTIF

Dénomination commune : Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

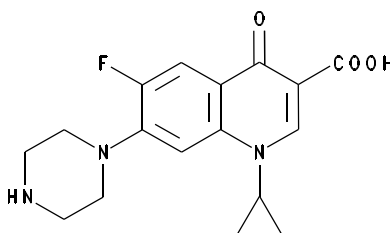
Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₈FN₃O₃ HCl H₂O

Poids moléculaire : 385,8

Description : Le chlorhydrate de ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune pâle. 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. À 140 °C, l'eau de cristallisation disparaît. La décomposition se produit à 307 °C. Le pH d'une solution de chlorhydrate de ciprofloxacine (1 pour 40) est de 3 à 4,5. Le pK_{a1} et le pK_{a2}, mesurés à l'aide d'une solution 3 x 10⁻⁴ molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement.

PRINCIPE ACTIF**Dénomination commune :** Ciprofloxacin**Nom chimique :** Acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (pipérazinyl-1)-7 quinoléine carboxylique-3**Formule développée :****Formule moléculaire :** $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ **Poids moléculaire :** 331,4

Description : La ciprofloxacin est une poudre cristalline jaune pâle soluble dans l'acide chlorhydrique dilué (0,1 N) et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol. La décomposition se produit entre 261 et 265 °C. Le pH de la ciprofloxacin est de 7,6 à 0,1 g/L d'eau à 20 °C. Le pK_{a1} et le pK_{a2} , mesurés à l'aide d'une solution 3×10^{-4} molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement. Le lactate (préparation injectable seulement) est formé *in situ* par l'ajout d'acide lactique pendant la fabrication.

COMPOSITION**Comprimés**

Chlorhydrate de ciprofloxacin

Cellulose microcristalline

Amidon de maïs

Silice colloïdale
 Eau purifiée
 Crospovidone
 Stéarate de magnésium
 Anhydride titanique
 Hydroxypropylméthyl cellulose 2910-15
 Polyéthylène-glycol

Préparation injectable

Ciprofloxacin	10 mg/mL
Acide lactique (20 %)	3,72 mg/mL
Acide chlorhydrique 1 N	pH de 3,3 à 3,9
Eau pour injection USP	qsp le volume final

Mini-sacs

Ciprofloxacin	200 mg	400 mg
Dextrose hydraté	5,0 g	10,0 g
Acide lactique (20 %)	0,322 g	0,644 g
Acide chlorhydrique 1 N	pH de 3,5 à 4,6	pH de 3,5 à 4,6
Eau pour injection USP	qsp 100 mL	qsp 200 mL

Suspension buvable

A. Microcapsules

Ciprofloxacin micronisée pour administration perorale (nouveau)
 30 % d'une dispersion de poly (acrylate d'éthyle méthacrylate de méthyle)
 Stéarate de magnésium
 Hydroxypropylméthyl cellulose
 Polysorbate 20
 Polyvidone 25

B. Diluant

Arôme de fraise 52312

Arôme de fraise 54267

Lécithine NF/triglycérides à chaîne moyenne

Triglycérides à chaîne moyenne

Saccharose micronisé

Eau purifiée

STABILITÉ ET RANGEMENT**Comprimés :** Ranger à moins de 30 °C (86 °F).**Préparation injectable :** Ne pas exposer à la lumière.
Ranger entre 15 et 30 °C (56 et 86 °F).**Mini-sacs :** Ne pas exposer à la lumière ni à une chaleur extrême. Ne pas congeler. Conserver entre 15 et 25 °C (56 et 77 °F). Administrer sans tarder une fois l'emballage ouvert.**Suspension buvable :** Le conditionnement destiné aux pharmaciens (qui contient un flacon de microcapsules et un flacon de diluant) doit être rangé entre 15 et 25 °C et craint le gel. Ne pas placer à l'horizontale.

La suspension fraîchement reconstituée est stable pendant 14 jours, qu'elle soit réfrigérée ou conservée à température ambiante (entre 5 et 25 °C). Ne pas placer à l'horizontale. **Avant de prendre la suspension, bien agiter le flacon pendant environ 15 secondes.**

ANTIBIOTHÉRAPIE PARENTÉRALE

Perfusion intraveineuse intermittente

CIPRO[®] I.V. (ciprofloxacine pour injection) ne doit être administré que par perfusion intraveineuse et pendant 60 minutes. Il ne doit pas être injecté rapidement. La perfusion lente dans une grosse veine d'une solution diluée réduit la gêne éprouvée par le patient ainsi que les risques d'irritation veineuse³⁴.

Si un patient doit recevoir CIPRO[®] I.V. et un autre médicament, les médicaments doivent être administrés séparément, selon la posologie et la voie d'administration recommandées pour chacun. Seul CIPRO[®] I.V. (ciprofloxacine pour injection) présenté en flacons de 10 mg/mL doit être dilué dans une des solutions ci-dessous de façon à avoir une teneur de 1,0 à 2,0 mg/mL. CIPRO[®] I.V. EN MINI-SACS (ciprofloxacine pour injection) contient 2,0 mg de ciprofloxacine par millilitre et ne doit pas être dilué.

Solutions intraveineuses préconisées

Eau stérile pour injection USP

Soluté injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP

Soluté injectable de dextrose à 5 % USP

Soluté injectable de dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,225 % USP

Soluté injectable de dextrose à 5 % dans du chlorure de sodium à 0,45 % USP

Soluté injectable de dextrose à 5 % dans l'électrolyte n° 75

Soluté injectable de dextrose à 10 %

Soluté injectable de fructose à 10 %

Soluté injectable de Ringer

Soluté injectable de Ringer au lactate USP

Une fois diluée dans l'une des solutions intraveineuses préconisées, la ciprofloxacine pour injection doit être administrée dans les 24 heures si elle est laissée à température ambiante ou dans les 72 heures si elle est réfrigérée. Puisque la ciprofloxacine est légèrement photosensible, les solutions ne doivent pas être exposées à la lumière.

Tableau 5 : Tableau de dilution

Format	Teneur	Volume de diluant pour un flacon	Teneur approximative de la dilution
20 mL	200 mg, 1 %	80 à 180 mL	1,0 mg/mL à 2,0 mg/mL
40 mL	400 mg, 1 %	160 à 260 mL	1,3 mg/mL à 2,0 mg/mL

Préparation injectable

La solution intraveineuse doit être préparée en retirant du flacon de façon aseptique la quantité désirée de concentré et en le diluant dans le volume requis (80 à 260 mL) d'une solution intraveineuse convenable (voir **SOLUTIONS INTRA VEINEUSES PRÉCONISÉES**). La solution obtenue doit être administrée pendant 60 minutes par perfusion directe ou dans une tubulure de perfusion en «Y» déjà en place. Pendant l'administration de CIPRO[®] I.V., il est recommandé d'interrompre temporairement l'administration de toute autre solution.

Avant d'administrer CIPRO[®] I.V. ou toute préparation parentérale, il faut si possible s'assurer qu'elle est limpide, qu'elle ne contient pas de particules ni de précipité, qu'elle n'est pas décolorée et qu'il n'y a pas de fuite.

PRÉSENTATION**Comprimés enrobés**

- Cipro[®] à 250 mg – Le comprimé est rond et blanc- jaunâtre. Il porte la désignation «CIP», une rainure et l'inscription «250» d'un côté et la croix Bayer de l'autre et contient du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 250 mg de ciprofloxacine. Flacon de 100 comprimés.
- Cipro[®] à 500 mg – Le comprimé est oblong et blanc-jaunâtre. Il porte la désignation «CIP», une rainure et l'inscription «500» d'un côté et la désignation «Bayer» de l'autre et contient du chlorhydrate de ciprofloxacine

équivalant à 500 mg de ciprofloxacine. Flacon de 100 comprimés et conditionnement de 100 doses unitaires.

Cipro® à 750 mg – Le comprimé est oblong et blanc-jaunâtre. Il porte la désignation «CIP», une rainure et l'inscription «750» d'un côté et la désignation «Bayer» de l'autre et contient du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 750 mg de ciprofloxacine. Flacon de 50 comprimés et conditionnement de 100 doses unitaires.

Cipro® I.V.

Mini-sacs – Un millilitre contient 2 mg de ciprofloxacine. Mini-sacs de 100 mL et de 200 mL prêts à l'emploi.

Suspension buvable CIPRO®

La suspension buvable de ciprofloxacine contient 10 % de ciprofloxacine (10 g de ciprofloxacine dans 100 mL). Le médicament comporte deux constituants (microcapsules et diluant), qui doivent être mélangés (voir les directives à l'intention du pharmacien concernant la préparation de la suspension buvable).

Tableau 6 : Suspension buvable CIPRO®

Volume total après la reconstitution	Teneur en ciprofloxacine après la reconstitution	Quantité de ciprofloxacine dans un flacon
100 mL	500 mg/5 mL	10 000 mg

Ranger entre 15 et 25 °C. Ne pas placer à l'horizontale. Craint le gel.

La solution reconstituée peut être réfrigérée ou conservée à température ambiante (entre 5 et 25 °C) pendant 14 jours. Ne pas placer à l'horizontale. La boîte contient une cuillère à thé.

MICROBIOLOGIE

Le tableau 7 présente l'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre des isolats cliniques de bactéries aérobies et anaérobies Gram positif et Gram négatif. 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 sensibilité a été déterminée par des tests de dilution en gélose et en bouillon – pH 7,1 à 7,4 – en utilisant un inoculum dont l'importance variait de 10^4 à 10^5 unités formant colonie (UFC) par millilitre.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens de ces autres classes. Il ne semble pas y avoir de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

La plupart des souches de *Pseudomonas cepacia*, certaines souches de *Pseudomonas maltophilia* et la plupart des bactéries anaérobies (y compris *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*, mais excluant *Clostridium perfringens*) sont résistantes à la ciprofloxacine.

Tableau 7 : Pourcentages cumulatifs de souches inhibées aux concentrations de ciprofloxacine indiquées

Genres ou espèces	(Nombre de souches)	mg/L												
		0,015	0	0,1	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
<i>Propionibacterium sp.</i>	-42				2,4	28,6	88,1	92,9	100					
<i>Proteus mirabilis</i>	-57	28	88	93	98	100								
<i>Proteus vulgaris</i>	-3	100												
<i>Providencia alcalifaciens</i>	-6	33					66		100					
<i>Providencia rettgeri</i>	-5		80		100									
<i>Providencia stuartii</i>	-16	6	25	38	50	56	75		100					
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-187	1	2	7	41	65	83	89	96		98	100		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (s. fibrokystique mucoïde)	-(30)		3	20	43	63	80	100						
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (s. fibrokystique non mucoïde)				13	50	93	100							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (s. bactérienne non kystique)			3	57	88	100								
<i>Pseudomonas cepacia</i>	-10							50	100					
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	-8				50	75	100							
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	-11			9			36	55	64	82	91	100		
<i>Salmonella sp.</i>	-81		33	68	96	100								
<i>Serratia marcescens</i>	-12		50	100										
<i>Shigella sp.</i>	-59		97	98	98	100								
<i>Shigella sonnei</i>	-45	100												
<i>Staphylococcus aureus</i>	-101		2	5	15	52	95	100						
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-64	5		6	28	84	95	100						
<i>Streptococcus faecalis</i>	-39						31	87	100					
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-51					9	27	100						
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-10						20	50	100					

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de ciprofloxacine contre les bactéries aérobies ne sont pas influencées de façon significative par des modifications de l'importance de l'inoculum allant de 5×10^3 à 5×10^6 UFC/site. Cinq espèces, soit *Staphylococcus aureus* K734, *Staphylococcus epidermidis* H846, *Streptococcus faecalis* 7149, *Escherichia coli* 2345 et *Proteus mirabilis* 2349, ont été testées afin de déterminer les CMI lorsque l'importance de l'inoculum allait de 5×10^3 à 5×10^6 . Pour *Streptococcus faecalis*, la CMI a quadruplé, tandis que pour les autres espèces, elle n'a que doublé ou triplé (tableau 8). Il n'y avait pas de différences entre les CMI obtenues dans le milieu de Mueller-Hinton et le bouillon Isosensitest.

Lorsque ces microorganismes ont été testés dans le milieu de Mueller-Hinton à un pH de 4,8, les CMI étaient de 8 à 16 fois plus élevées comparativement à celles obtenues à un pH de 7,3 (tableau 8). Cette diminution de l'activité bactérienne est évocatrice d'un effet important du pH.

Certaines études ont démontré qu'une teneur accrue en magnésium dans le milieu de culture utilisé pour les tests *in vitro* réduit l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine. Ni l'addition de zinc ni celle de calcium n'a eu cet effet. Le mécanisme par lequel le magnésium inhibe l'activité de la ciprofloxacine reste obscur.

Tableau 8 : Effet du milieu de culture, du pH et de l'importance de l'inoculum sur l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine

Microorganisme/Souche	CMI (mg/L)				
	pH ^(a)			Importance de l'inoculum (UFC) ^(b)	
	4,8	7,3	8,8	5×10^3	5×10^6
<i>Staphylococcus aureus</i> K 734	4,0	0,5	0,5	0,25	0,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i> H 846	2,0	0,25	0,25	0,125	0,25
<i>Streptococcus faecalis</i> 7149	8,0	1,0	1,0	0,5	2,0
<i>Escherichia coli</i> 2345	0,5	0,016	0,016	0,008	0,016
<i>Proteus mirabilis</i> 2349	1,0	0,03	0,016	0,008	0,03

(a) Milieu de Mueller-Hinton (BBL) 5×10^5 UFC/mL

(b) Aucune différence entre les CMI obtenues dans le milieu de Mueller-Hinton (BBL) et le bouillon Isosensitest (Oxioid)

Survenue d'une résistance

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 1×10^{-9} et 1×10^{-6} . La prévalence de la résistance de certaines souches peut varier d'une région à l'autre et avec le temps. Il est bon d'avoir des renseignements sur la résistance à l'échelle locale, surtout quand on traite une infection grave.

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (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 (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 suivants :

Épreuves portant sur les entérobactéries, l'espèce *Enterococcus* et l'espèce *Staphylococcus* :

<u>CMI (µg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 1	Sensible (S)
2	Sensibilité (I) intermédiaire
≥ 4	Résistant (R)

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. Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec de la poudre de ciprofloxacine standard, on devrait obtenir les CMI suivantes :

<u>Microorganisme</u>		<u>Diamètre de la zone (mm)</u>
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC 29212	0,25 à 2,0
<i>Escherichia coli</i>	ATCC 25922	0,004 à 0,015
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923	0,12 à 0,5

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

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés comme suit :

<u>Diamètre de la zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥ 21	Sensible (S)
16 à 20	Sensibilité (I) intermédiaire
≤ 15	Résistant (R)

Les résultats doivent être interprétés comme ceux obtenus par les méthodes de dilution. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Comme les méthodes de dilution standardisées, les méthodes de diffusion supposent l'utilisation de microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité. La diffusion en gélose faite avec le disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones suivants avec les souches utilisées en laboratoire pour le contrôle de la qualité :

Tableau 9 : Écarts quotidiens pour la ciprofloxacine correspondant aux souches utilisées pour le contrôle de la qualité

Souches servant au contrôle de la qualité	Diamètre de la zone (mm)	CMI (mg/L)
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	22-30	--
<i>S. aureus</i> (ATCC 29213)	--	0,25-1,0
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	30-40	0,008-0,03
<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	25-33	0,25-1,0
<i>N. gonorrhoeae</i> (ATCC 49226)	48-58	< 0,008

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE 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 9 chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie i.v., suivi d'une perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de 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 neutralisés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilamine. 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 SNC

Des doses de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à 4 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 4 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 3 groupes de 20 rats sacrifiés 5 heures après avoir reçu des doses de 0, 30 ou 100 mg/kg.

Lorsque la ciprofloxacine a été administrée par voie intraduodénale à 3 groupes de 8 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 le glucose sanguin et les triglycérides sériques

Quatre groupes de 6 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 3 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.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Pharmacocinétique

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

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

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes 1 à 2 heures après l'administration orale. Les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont aussi augmenté proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes, 12 heures après l'administration de 250, 500 et 750 mg, étaient de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sérique ($t_{1/2}$) étaient de 4 à 6 heures (tableau 11).

Une dose de 500 mg administrée sous forme de 10 mL de la suspension à 5 % (qui contient 250 mg de ciprofloxacine/5 mL) est bioéquivalente à un comprimé à 500 mg. Un volume de 10 mL de la suspension à 5 % (qui contient 250 mg de ciprofloxacine/5 mL) est bioéquivalent à un volume de

5 mL de la suspension à 10 % (qui contient 500 mg de ciprofloxacine/5 mL) (tableau 10).

Tableau 10 : Résumé des données comparatives sur la biodisponibilité Ciprofloxacine : suspension buvable et comprimé, moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)*, doses uniques administrées à des volontaires sains

PARAMÈTRE	Dose de 500 mg de la suspension buvable	Comprimé à 500 mg	Rapport des moyennes géométriques
ASC _{0-∞} (µg•h/mL)	11,81 12,19 (22,6)	12,04 12,28 (19,4)	0,98
ASC ₁ (µg•h/mL)	11,29 11,68 (23,1)	11,51 11,75 (19,9)	0,98
C _{max} (µg/mL)	2,18 2,23 (23,1)	2,36 2,39 (17,9)	0,92
t _{max} (h)*	1.62	1.22	-

* moyenne arithmétique seulement

Une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 ou 400 mg de ciprofloxacine à 13 volontaires sains de sexe masculin (de 18 à 40 ans) a produit des concentration sériques maximales moyennes de 2,14 et de 4,60 mg/L, respectivement. Après 12 heures, les concentrations étaient de 0,11 et de 0,23 mg/L, respectivement (figure 2).

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine a été linéaire pour les doses de 200 et de 400 mg administrées par voie intraveineuse (tableau 11). À l'état d'équilibre, la demi-vie d'élimination sérique a été d'environ 5 à 6 heures et la clairance totale, d'environ 35 L/h. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques après les première et cinquième perfusions intraveineuses d'un traitement administré à raison d'une perfusion toutes les 12 heures, n'a mis en évidence aucune accumulation du médicament.

Il a été démontré que 6 doses de 400 mg de ciprofloxacine administrées par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures à 12 volontaires sains de sexe masculin (de 18 à 40 ans) produisent une ASC des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à celle obtenue par l'administration d'un comprimé à 500 mg toutes les 12 heures. La dose de 400 mg administrée

par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures a produit une C_{\max} semblable à celle obtenue avec le comprimé à 750 mg.

Une perfusion intraveineuse de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a produit une ASC équivalente à celle obtenue par l'administration d'un comprimé à 250 mg toutes les 12 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été proportionnels à la dose et aucune modification significative de la clairance ni de la demi-vie n'a été observée après l'administration des doses figurant au tableau 11.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine après l'administration de doses uniques à des volontaires sains (voies orale et i.v.)

Dose	250 mg	500 mg	750 mg	200 mg i.v.*	400 mg i.v.*
C_{\max} (mg/L)	1,42	2,60	3,41	2,14	4,60
$t_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34	3,4	3,5
$ASC_{0-\infty}$ (mg•h/L)	5,43	10,60	15,03	5,24	11,69
t_{\max} (h)	1,11	1,11	1,56	0,95	1,00

* Après une perfusion de 60 minutes.

Des valeurs similaires ont été obtenues après l'administration orale de doses multiples toutes les 12 heures pendant 7 jours.

Tableau 12 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et du métronidazole à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Posologie	ASC (mg•h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)
(i) Ciprofloxacine administrée seule			
Ciprofloxacine 500 mg p.o. q 12 h	13,7 (ASC ₀₋₁₂)	2,97	1,23
Ciprofloxacine 400 mg i.v. q 12 h	12,7 (ASC ₀₋₁₂)	4,56	1,0
(ii) Association de ciprofloxacine, 500 mg p.o. q 12 h, et de métronidazole, 500 mg p.o. q 6 h			
Ciprofloxacine	12,6 (ASC ₀₋₁₂)	2,73	1,3
Métronidazole	156,3 (ASC ₀₋₆)	31,3	1,71
(iii) Association de ciprofloxacine, 400 mg i.v. q 12 h, et de métronidazole, 500 mg i.v. q 6 h			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC ₀₋₁₂)	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC ₀₋₆)	33,6	1

Remarque : L'administration répétée de métronidazole à raison de 500 mg i.v. tid a produit, à l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques maximales et minimales moyennes de métronidazole de 26 µg/mL et 12 µg/mL, respectivement³⁶.

Figure 1: Concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine après une administration orale unique

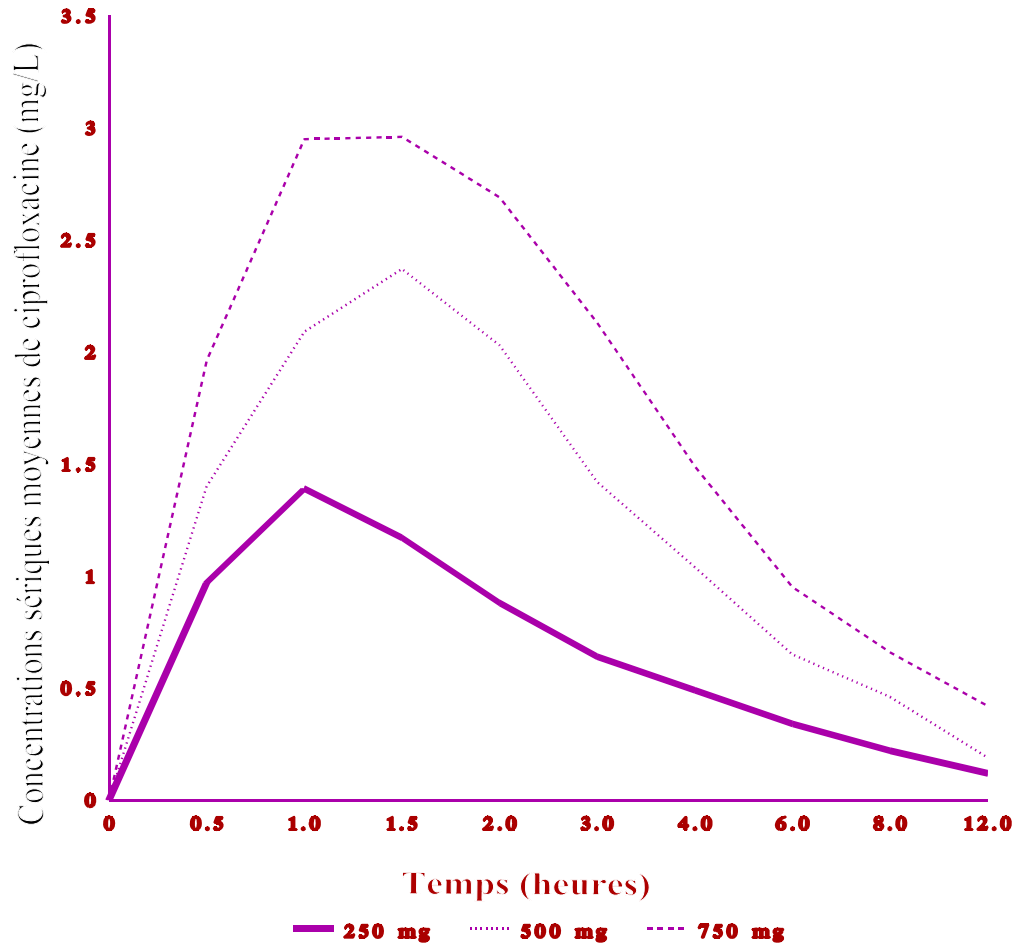


Figure 2: Concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine (mg/L) en fonction du temps après l'administration d'une perfusion intraveineuse unique de 60 minutes

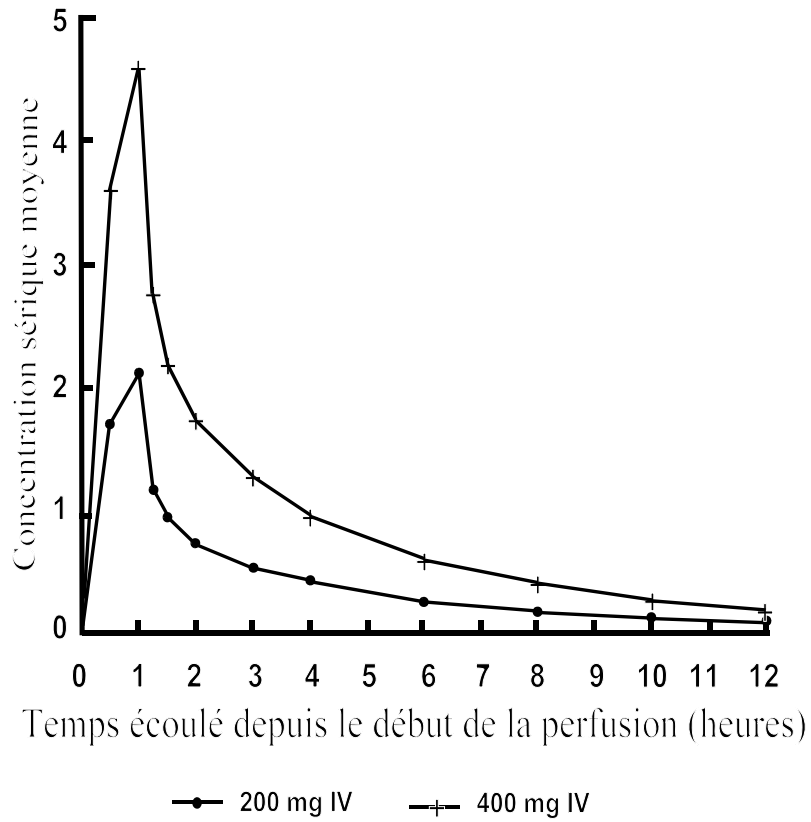


Tableau 13 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine

Heures après une administration unique				
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
Concentration urinaire en mg/L (± É.T.)				
250 mg per os	205 (± 89)	163 (± 145)	101 (± 65)	32 (± 28)
500 mg per os	255 (± 204)	358 (± 206)	117 (± 86)	26 (± 10)
750 mg per os	243 (± 143)	593 (± 526)	169 (± 131)	55 (± 36)
200 mg i.v.	335,2 (± 61,5)	99,9 (± 16,0)	71,7 (± 10,9)	31,24 (± 4,06)
400 mg i.v.	706,0 (± 99,0)	181,3 (± 25,9)	127,1 (± 18,9)	63,5 (± 7,4)
Quantité excrétée en mg (± É.T.)				
dose de 250 mg	54,38 (± 36,22)	26,79 (± 11,78)	22,84 (± 6,79)	8,90 (± 4,25)
dose de 500 mg	64,51 (± 25,06)	47,37 (± 15,65)	39,54 (± 11,17)	15,52 (± 5,39)
dose de 750 mg	68,90 (± 41,85)	72,43 (± 33,13)	61,07 (± 21,68)	28,11 (± 7,64)
200 mg i.v.	58,8 (± 9,3)	13,6 (± 3,2)	14,1 (± 9,0)	7,5 (± 2,5)
400 mg i.v.	125,0 (± 7,2)	24,1 (± 4,7)	35,1 (± 12,7)	15,7 (± 3,9)

Remarque : Les perfusions intraveineuses étaient de 30 minutes.

Métabolisme et excrétion

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, à un degré moindre, par voie extrarénale. De petites concentrations des 4 métabolites suivants ont été observées : déséthylènciprofloxacine (M₁) (1,8 %), sulfociprofloxacine (M₂) (5,0 %), oxociprofloxacine (M₃) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M₄) (0,1 %).

Après l'administration orale d'une seule dose de 259 mg de ciprofloxacine marquée au ¹⁴C à 6 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 5 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 %.

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ^{14}C à 6 volontaires sains de sexe masculin (âge : $23,7 \pm 1,89$ ans; poids : $80,2 \pm 3,45$ kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été récupérée dans les fèces, ce qui porte à croire que l'extraction hépatique suivie de l'excrétion biliaire constitue une voie extrarénale d'élimination de la ciprofloxacine. Une preuve directe d'excrétion biliaire a été obtenue chez 12 sujets (de 28 à 58 ans) porteurs d'un drain en forme de T. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été notée 4 heures après une seule administration orale de 500 mg de ciprofloxacine.

Après une perfusion intraveineuse à 9 volontaires sains de sexe masculin (âge : $26,8, \pm 9,7$ ans; poids : $63,9 \pm 6,4$ kg), environ 50 à 70 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Après l'administration intraveineuse de 200 mg, les concentrations urinaires de ciprofloxacine dépassent habituellement 200 $\mu\text{g/mL}$ dans les 2 heures et sont habituellement supérieures à 10 $\mu\text{g/mL}$ dans les 8 à 12 heures. L'excrétion urinaire de la ciprofloxacine est pratiquement terminée 24 heures après l'administration. Environ 15 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est récupérée dans les fèces au cours des 5 jours suivant l'administration, ce qui peut s'expliquer soit par la clairance biliaire, soit par l'élimination intestinale. Après la perfusion intraveineuse, environ 10 % de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de métabolites.

FACTEURS INFLUENÇANT LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

Âge (personnes âgées)

Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 femmes et à 6 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 10 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 2 groupes.

Tableau 14 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et jeunes

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

Altération de la fonction rénale

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale unique d'une dose de 250 mg à 6 sujets (5 hommes, 1 femme; âge : 51 ± 9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir groupe I, tableau 15), à 6 sujets (3 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, tableau 15) et à 5 sujets (2 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, tableau 15). 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 ne serait éliminée par la dialyse pendant 4 heures, ce qui est moindre que la quantité excrétée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir tableau 15).

Tableau 15 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l'administration 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/sec/1,73 m ²) (mL/min/1,73 m ²)	Paramètres					
		C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	Demi-vie (h)	ASC totale (mg•h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	% de la dose dans l'urine 0 à 24 heures
I	> 1,0 (> 60)	1,52 (± 0,21)	1,0 (± 0,0)	4,4 (± 0,2)	6,94 (± 0,97)	232,9 (± 44,8)	37,0 (± 3,7)
II	< 0,33 (< 20)	1,70 (± 0,41)	1,7 (± 0,5)	8,7 (± 0,9)	14,36 (± 3,5)	18,3 (± 3,5)	5,3 (± 1,7)
III	Insuffisance rénale en phase terminale et hémodialyse	2,07 (± 0,23)	1,6 (± 0,2)	5,8 (± 0,9)	15,87 (± 2,0)		

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration par voie i.v. de doses multiples du médicament à des sujets dont la fonction rénale était normale et à des sujets dont la fonction rénale était altérée à divers degrés (voir tableau 16, groupes 1 à 4). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les concentrations de ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂ étaient nettement plus élevées et leur clairance rénale était moindre.

Selon les études menées auprès de patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse, une très petite quantité de ciprofloxacine est éliminée par la dialyse.

Une étude ouverte avec permutation a été menée auprès de 8 sujets en dialyse péritonéale. Les sujets ont reçu une seule administration de ciprofloxacine par voie i.v. à deux reprises, soit une fois en association à une dialyse fréquente (épuration du liquide à 4, 8, 12 et 24 heures) et une fois en

association à une dialyse différée (épuration du liquide à 12 et 24 heures). La fréquence de la dialyse n'a pas influé de façon significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et des métabolites M_1 et M_2 , mais l'élimination dans le dialysat de la ciprofloxacine et du métabolite M_2 a été supérieure quand la dialyse était fréquente. Les données du groupe 5 du tableau 16 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à la dialyse fréquente.

Au cours d'une étude ouverte avec permutation, 7 sujets en hémodialyse ont reçu une seule administration de ciprofloxacine par voie i.v. à deux reprises, soit immédiatement après l'hémodialyse et deux heures avant l'hémodialyse. Selon les résultats, le moment de l'administration n'a pas influé de façon significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et des métabolites M_1 et M_2 . Les données du groupe 6 du tableau 16 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration de ciprofloxacine deux heures avant l'hémodialyse.

Tableau 16 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂ après l'administration par voie i.v. à des volontaires sains, à des patients présentant une insuffisance rénale et à des patients en dialyse péritonéale ou en hémodialyse

Groupe	Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose i.v. de ciprofloxacine	Paramètre								
			Ciprofloxacine			M ₁ (déséthylènegiprofloxacine)			M ₂ (sulfociprofloxacine)		
			ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)
1	> 90	400 mg q 8 h x 11	10,2	20,3	4,59	0,19	19,9	5,04	0,98	19,5	23,3
2	61-90	400 mg q 8 h x 11	15,4	10,9	5,23	0,34	10,8	8,14	1,50	10,7	3,12
3	31-60	400 mg q 12 h x 8	21,5	6,91	5,72	0,57	7,1	9,10	4,21	6,52	5,25
4	< 30	300 mg q 12 h x 8	30,1	1,36	8,33	1,09	1,7	15,2	13,0	1,09	13,8
5	Insuffisants rénaux chroniques en dialyse péritonéale	400 mg dose unique	38,7	0,098	8,39	4,49	0,074	28,6	54,8	0,08	22,6
6	Insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse	400 mg dose unique	38,4	0,11	11,4	2,05	0,087	11,6	29,9	0,073	13,1

Altération de la fonction hépatique

Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Au cours d'une étude, 7 patients présentant une cirrhose et 7 volontaires sains ont reçu CIPRO® 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 CIPRO® I.V. d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Nourriture

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

Interactions médicamenteuses

Théophylline

Des études 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.

Caféine

La ciprofloxacine réduit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine.

Cations polyvalents

L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, le sucralfate et Videx® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou les suppléments de minéraux ou autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc.

Probénécide

L'administration orale concomitante de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) a entraîné une diminution d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation de 50 % de sa concentration dans la circulation générale.

Clozapine

L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir **MISES EN GARDE**).

Lidocaïne

Chez des sujets en bonne santé, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP₄₅₀, réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.

Ropinirole

Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré 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.

Liaison aux protéines sériques

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

Concentrations tissulaires

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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à 2 compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe entre 0,2 et 0,4 heure. Le volume de distribution en équilibre dynamique ($V_{d_{\text{éd}}}$) et le $V_{d_{\text{aire}}}$ se situaient respectivement entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le volume du compartiment central était entre 0,16 et 0,63 L/kg, ce qui représente approximativement le volume total de l'eau extracellulaire.

Des doses uniques de 100, 150 ou 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse à 9 volontaires sains afin d'étudier l'excrétion et la distribution de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse et d'évaluer l'effet de l'importance de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques.

L'analyse portant sur un modèle pharmacocinétique à 3 compartiments a permis de déterminer approximativement l'importance et la cinétique de la distribution entre 2 compartiments périphériques : un compartiment s'équilibrant rapidement (V_2) et dont le taux de clairance intercompartimental est élevé, ce qui explique la baisse rapide des concentrations sériques de ciprofloxacine immédiatement après la perfusion, et un troisième compartiment où l'équilibre s'établit lentement et dont le taux de clairance intercompartimental est relativement lent. Ceci contribue à l'augmentation de la demi-vie terminale (de 4 à 5 heures) de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Les résultats de l'étude ont été les suivants :

On a constaté que le volume de distribution en équilibre dynamique ($V_{d_{ed}}$) était de 2,0 à 2,9 L/kg. Les volumes mesurés dans chaque compartiment ont été les suivants : compartiment central : 0,2 à 0,4 L/kg; compartiment périphérique V_2 : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique V_3 : 1,2 à 1,6 L/kg.

Le tableau 17 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 17 : Diffusion de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides humains

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
Souris	per os	environ 5000
Rat	per os	environ 5000
Lapin	per os	environ 2500
Souris	i.v.	environ 290
Rat	i.v.	environ 145
Lapin	i.v.	environ 125
Chien	i.v.	environ 250

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

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

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

Administration orale : Des doses de jusqu'à 500 mg/kg ont été tolérées par des rats et n'ont causé aucune lésion. Chez les singes, une cristallurie et des altérations dans les tubules rénaux ont été

observées dans le groupe recevant la dose la plus élevée (135 mg/kg).

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

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

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

Études sur l'effet embryotoxique : Au cours de ces études, la ciprofloxacine n'a pas eu d'effets tératogènes ni embryotoxiques.

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

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

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

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

Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

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

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

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Moelle osseuse de hamster chinois

Études particulières sur la tolérabilité

Les études comparatives menées sur l'animal, tant avec les vieux inhibiteurs de la gyrase qu'avec les plus récents ont révélé que les substances de cette classe produisent des lésions caractéristiques.

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

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.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aigner K.R. et Dalhoff A., Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration, *J Antimicrob Chemother*, 1986, 18, p. 644-645.
2. Aldridge K.E., Schiro D.D., Tsai L., Janney A., Sanders C.V. et Marier R.L., Ciprofloxacin (BAY o 9867) an *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics, *Curr Ther Res*, 1985, 37 (4), p. 754-762.
3. Auckenthaler R., Michea-Hamzehpour M. et Pechere J.C., *In vitro* activity of newer quinolones against aerobic bacteria, *J Antimicrob Chemother*, 1986, 17 (suppl. B), p. 29-39.
4. Barry A.L., Fass R.J., Anhalt J.P., Neu H.C., Thornsberry C., Tilton R.C., Painter B.G. et Washington J.A., Ciprofloxacin disk susceptibility tests : interpretive zone size standards for 5 µg disks, *J Clin Microbiol*, 1985, 21 (6), p. 880-883.
5. Bauernfeind A. et Petermuller C., *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid, *Eur J Clin Microbiol*, 1983, 2 (2), p. 111-115.
6. Bayer A., Gajewska A., Stephens M., Marshal-Stark J. et Pathy J., Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly, *Respiration*, 1987, 51, p. 292-295.
7. Beermann D., Scholl H., Wingender W., Forster D. et Beubler E., Metabolism of ciprofloxacin in man, Neu H.C. et Weuta H., éditeurs, 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, p. 141-146, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1986.
8. Crump B., Wise R. et Dent J., Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1983, 24 (5), p. 784-786.

9. Fass R.J., Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections, *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31, p. 148-150.
10. Fass R.J., Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections, *Am J Med*, 1987, 82 (suppl. 4A), p. 202-207.
11. Fass R.F., Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother*, 1986, 18 (suppl. D), p. 153-157.
12. Fong I.G., Ledbetter W.H., Van den Broucke C., Simbul M. et Rahm V., Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing, *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 29, p. 405-408.
13. Gasser T.C., Ebert S.C., Graversen P.H. et Madsen P.O., Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function, *Antimicrob Agents and Chemother*, 1987, 31, p. 709-712.
14. Giamarellou H., Galanakis N., Dendrinou C., Stefanou J. et Daphnis E., Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections, *Eur J Clinical Microbiol*, 1986, 5, p. 232-235.
15. Gonzalez M.A., Moranchel A.H., Duran S., Pichardo A. et Magana J.L., Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics, *Clin Pharmacol Ther*, 1985, 37, p. 633-637.
16. Greenberg R.N.M., Kennedy D.J., Reilly P.M., Luppen K.L. et Weinandt W.J., Treatment of bone, joint and soft tissue infections with oral ciprofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31, p. 151-155.

17. Greenberg R.N.M., Tice A.D., Marsh P.K., Craven P.C. et Reilly P.M., Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis, *Am J Med*, 1987, 82 (suppl. 4A), p. 266-269.
18. Honeybourne D., Wise R. et Andrews J.M., Ciprofloxacin penetration into lungs, *Lancet*, 1987, 2031, p.1040.
19. LeBel M., Bergeron M.G., Vallée F., Fiset C. et Chassé G., Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients, *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, 30, p. 260-266.
20. Ledergerber B., Bettex J.D., Joos B., Flepp M. et Luethy R., Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin, *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 27 (3), p. 350-352.
21. Licitra C.M., Brooks R.G. et Siegler B.E., Clinical Efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection, *Antimicrob Agents Chemother*, 1987, 31, p. 805-807.
22. *Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests*, 8^e éd., Wayne, Pennsylvanie, National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
23. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*, 6^e éd., Wayne (Pennsylvanie), National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2003.
24. Ramirez-Ronda C.H., Saavedra S. et Rivera-Vazques C.R., Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections, *Am J Med*, 1987, 82, (suppl. 4A), p. 220-223.

25. Raof S., Wollschager C. et Khan F.A., Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline, *Am J Med*, 1987, 84 (suppl. 4A), p. 115-118.
26. Ratcliffe N.T. et Smith J.T., Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents, *J Pharm Pharmacol*, 1983, 35 (suppl.), p. 61P.
27. Schacht P., Arcieri G., Branolte J., Bruck H. et Chysky V., Worldwide Clinical Data on Efficacy and Safety of Ciprofloxacin, *Infection*, 1988, (suppl. 1), 16, p. 29-43.
28. Schluter G., Toxicology of ciprofloxacin, Neu H.C. et Weuta H., éditeurs, 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, p. 291-296, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1986.
29. Smith J.T., The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance, *J Antimicrob Chemother*, 1986, 18 (suppl. D.), p. 21-29.
30. Wolfson J.S. et Hooper D.C., The fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activities *in vitro*, *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 28 (4), p. 581-586.
31. Zeiler H.-J., Evaluation of the *In Vitro* Bactericidal Action of Ciprofloxacin on Cells of *Escherichia Coli* in the Logarithmic and Stationary Phases of Growth, *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, 28 (4), p. 524-527.
32. Cox C.E., Brief Report: Sequential Intravenous and Oral Ciprofloxacin versus Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections, *Am J Med*, 1989, 87 (5a), p. 157S-159S.

33. Menon L., Ernst J.A., Sy E.R., Flores D., Pacia A. et Lorian V., Brief Report: Sequential Intravenous/Oral Ciprofloxacin Compared with Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections, *Am J Med*, 1989, 87 (5a), p. 119S-120S.
34. Données consignées aux dossiers de Bayer Inc.
35. Thorsteinsson S.B., Bergan T., Johannesson G., Thorsteinsson H.S. et Rohwedder R., Tolerance of Ciprofloxacin at Injection Site, Systemic Safety and Effect of Electroencephalogram, *Chemotherapy*, 1987, 33, p. 448-451.
36. Honeybourne D., Andrews J.M., Ashby J.P., Lodwick R. et Wise R., Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxycillin into the bronchial mucosa, Données des services de médecine thoracique et de microbiologie, Dudley Road Hospital, Birmingham, 1^{er} juin 1998.
37. Houghton G., Thorne P.S., Smith J., Templeton R. et coll., The pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing), Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series n° 18.