

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr CIPROFLOXACIN**

**(comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine)**

**100, 250, 500 et 750 mg**

**Antibiotique**

**Sivem Produits Pharmaceutiques ULC  
4800 Rue Levy  
Saint-Laurent, Québec  
M4R 2P1  
1-855-788-3153**

**DATE DE RÉVISION :**  
22 mai 2012

Numéro de contrôle : 155344

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

<sup>Pr</sup>CIPROFLOXACIN

Comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine

100, 250, 500 et 750 mg

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

La ciprofloxacine, fluoroquinolone synthétique, est active *in vitro* contre une vaste gamme de bactéries à Gram négatif et à Gram positif. Son action bactéricide repose sur l'inhibition de deux topo-isomérases de type II, la topo-isomérase II (ADN gyrase) et la topo-isomérase IV, indispensables à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN.

La ciprofloxacine conserve une certaine activité bactéricide après inhibition de l'ARN et de la synthèse des protéines, respectivement, par la rifampicine et le chloramphénicol. Cela suggère que les propriétés bactéricides de la ciprofloxacine pourraient comporter deux modes d'action, dont l'un reposerait sur l'inhibition de l'ADN gyrase, et dont l'autre ne dépendrait ni de l'ARN, ni de la synthèse des protéines.

Le mode d'action des fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine) diffère de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les bactéries qui résistent à ces antibiotiques peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les bactéries qui résistent aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à certains de ces antibiotiques (voir MICROBIOLOGIE). Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et ces familles d'antibiotiques.

#### **Pharmacologie clinique**

(Voir PHARMACOLOGIE HUMAINE.)

## **Absorption**

Après administration d'un seul comprimé de 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine, l'absorption du médicament est rapide et importante, surtout dans l'intestin grêle, le pic plasmatique étant atteint en une heure ou deux.

La biodisponibilité absolue est d'environ 70-80 %. La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) et la surface sous la courbe (SSC) de la concentration sérique totale en fonction du temps sont proportionnelles à la dose.

## **Distribution**

Le médicament, qui se lie peu aux protéines (20-30 %), circule surtout dans le plasma sous forme non ionisée. La ciprofloxacine diffuse librement dans l'espace extravasculaire. L'importance du volume de distribution du médicament à l'équilibre (2-3 l/kg de poids corporel) indique que la pénétration tissulaire de la ciprofloxacine atteint une concentration dépassant largement la concentration sérique correspondante.

## **Biotransformation**

On a retrouvé de petites quantités de quatre dérivés : déséthylènciprofloxacine (M1), sulfociprofloxacine (M2), oxociprofloxacine (M3) et formylciprofloxacine (M4). L'activité antibiotique des dérivés M1 à M3 est comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. L'activité antibiotique du dérivé le moins abondant, M4, est très similaire à celle de la norfloxacine.

## **Élimination**

La ciprofloxacine est excrétée en bonne partie sous forme inchangée par voie rénale et, à un degré moindre, par voie extrarénale. La clairance rénale va de 0,18 à 0,3 l/h/kg et la clairance corporelle totale, de 0,48 à 0,60 l/h/kg. La ciprofloxacine est soumise à une filtration glomérulaire et à une sécrétion tubulaire.

La clairance non rénale de la ciprofloxacine résulte principalement de sécrétion et de biotransformation intestinales actives. La ciprofloxacine est excrétée à 1 % dans la bile, où sa concentration est élevée.

### **Biodisponibilité comparée**

Une étude de biodisponibilité comparée a été menée auprès de volontaires sains. La vitesse et le taux d'absorption de la ciprofloxacine ont été mesurés et comparés après administration d'une dose unique (1 x 750 mg en comprimé) de Ciprofloxacine ou de Cipro®. Les résultats sont résumés au tableau suivant :

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport des moyennes (%)
	CIPROFLOXACIN	CIPRO®‡	
SSC <sub>T</sub> (µg•h/ml)	12,96 13,36 (26)	12,15 12,77 (31)	106,6
SSC <sub>I</sub> (µg•h/ml)	13,44 13,86 (26)	12,71 13,31 (30)	105,7
C <sub>max</sub> (µg/ml)	2,67 2,75 (21)	2,52 2,68 (32)	106,2
T <sub>max</sub> * (h)	1,42 (0,60)	1,56 (0,50)	-
t <sub>1/2</sub> * (h)	5,40 (1,01)	5,87 (1,53)	-
* Moyennes arithmétiques (écart type) pour les paramètres T <sub>max</sub> et t <sub>1/2</sub> .			
‡ Cipro (Miles) a été acheté dans une pharmacie canadienne.			

### **INDICATIONS ET USAGES CLINIQUES**

CIPROFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes, lorsque causées par des souches sensibles des bactéries indiquées :

#### **Infections des voies respiratoires**

Exacerbations aiguës de bronchite chronique causées par :

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Pneumonie aiguë causée par :

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

Sinusite aiguë causée par :

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Étant donné la nature des maladies sous-jacentes qui prédisposent habituellement les patients aux infections des voies respiratoires par *Pseudomonas*, on pourrait ne pas obtenir d'éradication bactérienne, chez un patient présentant une amélioration clinique, malgré des preuves de sensibilité *in vitro*. Chez les patients nécessitant à nouveau un antibiotique, il faudrait administrer en alternance CIRPOFLOXACIN et d'autres médicaments actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent devenir résistantes en cours de traitement. Il faut donc obtenir un antibiogramme périodiquement pendant le traitement, afin de détecter toute nouvelle résistance bactérienne.

### **Infections urinaires**

Infection urinaire haute ou basse : cystite, pyélonéphrite et pyélite, compliquées ou non, 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 simple :

chez la femme, causée par *Escherichia coli*

### **Prostatite bactérienne chronique**

Organisme en cause :

*Escherichia coli*

### **Infections de la peau et des tissus mous**

Organisme en cause :

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pyogenes*

### **Infections des os et des articulations**

Organisme en cause :

*Enterobacter cloacae*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Serratia marcescens*

### **Diarrhée infectieuse (si un antibiotique est indiqué)**

Organisme en cause :

*Campylobacter jejuni*

*Escherichia coli* (souches entérotoxinogènes)

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

### **Porteurs sains de méningocoques**

Traitement des porteurs sains de *Neisseria meningitidis* pour éliminer les méningocoques du rhino-pharynx. Il faut, dès que possible, connaître la CMI de l'antibiotique sur l'isolat provenant du premier cas. **La ciprofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement de la méningite à méningocoques.**

### **Fièvre typhoïde (fièvre entérique)**

Organisme en cause :

*Salmonella paratyphi*

*Salmonella typhi*

### **Gonorrhée simple**

Cervicite, urétrite, rectite et pharyngite causées par *Neisseria gonorrhoeae*. L'infection à *Chlamydia trachomatis* étant souvent présente également, il faut envisager d'ajouter un traitement efficace contre *C. trachomatis*.

Il faut effectuer, avant le traitement, des prélèvements pour culture et antibiogramme, afin d'isoler et d'identifier les bactéries en cause et d'en déterminer la sensibilité à la ciprofloxacine. On peut commencer le traitement par CIRPOFLOXACIN avant d'avoir les résultats. Toutefois, il pourrait falloir modifier le traitement, soit selon les résultats, soit en l'absence d'amélioration clinique. On pourra surveiller l'apparition de résistance bactérienne en obtenant des cultures et des antibiogrammes périodiquement pendant le traitement. Si l'on soupçonne la participation d'une bactérie anaérobie à l'infection, un traitement approprié devra être administré.

### **CONTRE-INDICATIONS**

CIRPOFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à d'autres quinolones ou à l'un des excipients.

La coadministration de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée, puisqu'un taux sérique excessif de tizanidine peut en résulter, ce qui pourrait produire des réactions indésirables à portée clinique (hypotension, somnolence, endormissement).

### **MISES EN GARDE**

**L'innocuité d'CIRPOFLOXACIN (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine) chez l'enfant et l'adolescent (moins de 18 ans), ainsi que durant la grossesse et l'allaitement, n'est pas établie** (voir PRÉCAUTIONS : Pédiatrie, Grossesse et Allaitement). Des cas de lésions aux articulations portantes et de boiterie ont été observés chez le raton et le chiot, mais non chez le porcelet sevré (voir TOXICOLOGIE). L'examen histopathologique des articulations portantes de chiens juvéniles a révélé des lésions permanentes du cartilage.

#### **Appareil cardiovasculaire**

On a associé la ciprofloxacine à des cas d'allongement de l'intervalle QT. En général, les patients âgés sont plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. Il faut user de prudence si la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments pouvant allonger l'intervalle QT (p. ex. : antiarythmiques de classe 1A ou III) ou en présence de facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. : allongement déjà présent de l'intervalle QT, hypokaliémie non corrigée) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

#### **SNC et psychiatrie**

Convulsions, augmentation de pression intracrânienne et psychose toxique ont été rapportées avec les quinolones, dont la ciprofloxacine. La stimulation du SNC par la ciprofloxacine peut également produire tremblements, instabilité psychomotrice, sensation ébrieuse, confusion, hallucinations, dépression, nervosité, agitation, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, rarement, 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 dose de médicament. Dans l'éventualité de telles réactions à la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament et prendre les mesures nécessaires. Comme avec toutes les quinolones, il faut user de prudence avec la ciprofloxacine en cas de trouble du SNC démontré ou soupçonné (p. ex. : artériosclérose cérébrale grave, épilepsie et autres facteurs prédisposant aux



convulsions ou abaissant le seuil convulsif) (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Cytochromes P450**

La ciprofloxacine inhibe modérément l'isoforme 1A2 des CYP450. Il faut user de prudence lors d'administration concomitante de médicaments dont la biotransformation dépend de la même enzyme (p. ex. : théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine et clozapine). En effet, leur clairance métabolique étant inhibée par la ciprofloxacine, le taux sérique de ces médicaments peut augmenter, ce qui peut causer des effets secondaires spécifiques à chaque produit (voir CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS : Interactions médicamenteuses).

### **Appareil digestif**

#### **Maladie associée à *Clostridium difficile***

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) avec de nombreux antibiotiques, dont la ciprofloxacine. La gravité de la MACD va de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic en présence de diarrhée ou de symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon, pendant ou après un traitement antibiotique quelconque. On a rapporté des cas de MACD apparus plus de deux mois après un traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent modifier la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à l'apparition de la MACD. La MACD est source de morbidité et de mortalité significatives. La MACD peut résister au traitement antibiotique.

En présence de MACD, soupçonnée ou confirmée, il faut prendre les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers répondent généralement à l'arrêt de tout antibiotique (non dirigé contre *Clostridium difficile*). Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager d'utiliser des liquides, des électrolytes, un supplément de protéines et un antibiotique efficace contre *Clostridium difficile*. Il faut éviter, dans la MACD, d'administrer tout médicament ralentissant le péristaltisme, puisqu'il pourrait retarder l'élimination de *Clostridium difficile* et de ses toxines. Selon le contexte clinique, on demandera une évaluation en chirurgie, puisqu'une intervention chirurgicale peut devenir nécessaire dans certains cas graves (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

## **Hypersensibilité**

Des réactions graves d'hypersensibilité et/ou d'anaphylaxie ont été signalées sous quinolone, dont la ciprofloxacine. Ces réactions, qui peuvent survenir moins de 30 minutes après la première dose, peuvent nécessiter l'administration d'adrénaline ou d'autres traitements d'urgence. Certaines réactions s'accompagnaient de : collapsus cardiovasculaire, hypotension/choc, convulsions, perte de conscience, picotements, œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), obstruction des voies respiratoires (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), dyspnée, démangeaisons, urticaire et autres réactions cutanées graves.

Il faut mettre fin au traitement par ciprofloxacine au premier signe d'éruption cutanée ou d'autre signe d'hypersensibilité. Les réactions d'hypersensibilité aiguës peuvent nécessiter d'administrer de l'adrénaline ou d'instaurer d'autres mesures de réanimation, dont : oxygène, solutions intraveineuses, antihistaminiques, corticoïdes ou amines vasopressives et assistance respiratoire au besoin.

Tous les antibiotiques ont été associés à des réactions graves et parfois mortelles, parfois attribuables à une hypersensibilité, parfois de cause incertaine. Ces réactions, parfois très graves, surviennent généralement après doses multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre : fièvre, éruption cutanée ou réaction dermatologique grave (p. ex. : nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie allergique, 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 thrombotique thrombocytopénique), leucopénie, agranulocytose, pancytopénie et/ou autre anomalie hématologique.

## **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine peut invalider une recherche de *Mycobacterium* en inhibant la croissance des mycobactéries d'un échantillon provenant d'un patient sous ciprofloxacine, ce qui produit un résultat faussement négatif.

### **Appareil locomoteur**

On a rapporté sous quinolone, dont la ciprofloxacine, des cas de rupture des tendons de l'épaule et de la main, ainsi que du tendon d'Achille, ayant nécessité une intervention chirurgicale ou entraîné une invalidité prolongée. Il faut mettre fin au traitement par CIRPOFLOXACIN en présence de douleur, inflammation ou rupture d'un tendon. Le patient doit se reposer et éviter toute activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture de tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite /rupture tendineuse, sous fluoroquinolone, augmente encore plus avec l'âge (surtout >60 ans), sous corticoïde concomitant et après une greffe du rein, du cœur ou du poumon. Les facteurs indépendamment associés à l'augmentation du risque de rupture tendineuse, outre l'âge avancé et la prise de corticoïde, comprennent : activité physique intense, insuffisance rénale et antécédents d'autres maladies touchant les tendons, telles que la polyarthrite rhumatoïde. Des cas de tendinite et de rupture tendineuse ont également été rapportés, sous fluoroquinolone, en l'absence des facteurs de risque ci-dessus. La rupture d'un tendon peut survenir pendant le traitement ou après; certains cas sont même survenus plusieurs mois après le traitement. Il faut mettre fin au traitement par CIRPOFLOXACIN en présence de douleur, œdème, inflammation ou rupture d'un tendon. Au premier signe de tendinite ou de rupture d'un tendon, le patient doit être avisé de se mettre au repos et de communiquer avec son médecin pour remplacer son antibiotique par un médicament n'appartenant pas à la famille des quinolones.

Il ne faut pas administrer la ciprofloxacine à un patient ayant déjà présenté une maladie ou une affection tendineuse reliée à un traitement par quinolone (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Infections à *Streptococcus pneumoniae***

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à pneumocoques, par suite d'un manque d'efficacité contre *Streptococcus pneumoniae*.

## **PRÉCAUTIONS**

**ON A SIGNALÉ DES CAS DE RÉACTIONS GRAVES OU MORTELLES CHEZ DES PATIENTS PRENANT À LA FOIS DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE.** Ces réactions comprennent : arrêt cardiaque, convulsion, état de mal épileptique et insuffisance respiratoire. On a signalé des effets indésirables semblables sous

théophylline seule, mais on ne peut exclure la possibilité que la ciprofloxacine aggrave ces réactions. Si la coadministration de ces médicaments ne peut être évitée, il faut surveiller la concentration plasmatique de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

Sous ciprofloxacine, chez l'humain, les cas de cristallurie sont rares puisque l'urine humaine est généralement acide. On a retrouvé des cristaux dans l'urine d'animaux de laboratoire, généralement dans une urine alcaline. Il faut bien hydrater les patients sous ciprofloxacine, et éviter que l'urine devienne alcaline. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

On a démontré que la ciprofloxacine produisait des cas de photosensibilisation. Les patients sous ciprofloxacine doivent éviter de s'exposer directement au rayonnement solaire intense ou aux rayons ultraviolets. Il faut mettre fin au traitement en cas de photosensibilisation (réaction cutanée de type coup de soleil),.

L'administration prolongée d'CIRPOFLOXACIN peut provoquer la prolifération de bactéries résistantes. Il faut donc surveiller étroitement le patient, afin de pouvoir prendre les mesures appropriées en cas de surinfection durant le traitement.

### **Grossesse**

L'innocuité d'CIRPOFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) durant la grossesse n'est pas établie. CIRPOFLOXACIN ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus (voir MISES EN GARDE). Les études animales n'ont révélé aucun effet embryotoxique ou tératogène de la ciprofloxacine.

### **Allaitement**

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait humain. La ciprofloxacine pouvant avoir des effets indésirables graves sur le nourrisson, il faudra décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par CIRPOFLOXACIN, en fonction de l'importance du traitement pour la mère et des risques potentiels pour le nourrisson (voir MISES EN GARDE).

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine avant 18 ans ne sont pas établies. Les quinolones, y

compris la ciprofloxacine, causent arthropathie et ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces (voir MISES EN GARDE, TOXICOLOGIE).

### **Gériatrie**

La ciprofloxacine étant surtout excrétée par voie rénale, le risque de réaction indésirable pourrait s'accroître en présence d'insuffisance rénale (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE).

### **Insuffisance rénale**

La ciprofloxacine étant surtout éliminée par le rein, CIRPOFLOXACIN doit être administré avec prudence, à posologie réduite, en présence d'insuffisance rénale (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE HUMAINE).

### **Insuffisance hépatique**

Lors d'études préliminaires menées auprès de patients atteints de cirrhose chronique stable (insuffisance hépatique légère ou modérée), on n'observait aucune modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Toutefois, on n'a pas totalement précisé la pharmacocinétique de la ciprofloxacine en présence d'insuffisance hépatique aiguë ou de cirrhose chronique stable avec insuffisance hépatique grave. On a observé, dans ce contexte, une incidence accrue de nausées, vomissements, céphalées et diarrhée (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE).

### **Conduite automobile et utilisation de machines**

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, peuvent affecter la conduite automobile et l'utilisation de machines, en raison de leurs effets sur le SNC, particulièrement en association avec l'alcool (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Caféine et autres dérivés des xanthines**

Il est démontré que la caféine perturbe la biotransformation et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Il faut éviter une consommation exagérée de caféine.

On a rapporté, lors d'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation du taux sérique de ce dérivé de la xanthine.

### **Antiarythmiques des classes IA et III**

Il faut user de prudence lors d'usage concomitant de ciprofloxacine et d'un antiarythmique de classe IA ou III, car la ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE).

### **Clozapine**

Après administration concomitante, pendant sept jours, de 250 mg de ciprofloxacine, le taux sérique de clozapine augmentait de 29 % et celui de la N-desméthylclozapine, de 31 % (voir MISES EN GARDE).

### **Cyclosporine**

Certaines quinolones, dont la ciprofloxacine, ont été associées à une augmentation transitoire de la créatininémie, lorsqu'administrées conjointement avec la cyclosporine.

### **Duloxétine**

Lors d'études cliniques, on a démontré que la coadministration de duloxétine et d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 des CYP450, comme la fluvoxamine, pouvait faire augmenter la SSC et la  $C_{\max}$  de la duloxétine. On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'interaction possible avec la ciprofloxacine, mais un effet similaire pourrait se produire en cas de coadministration.

### **Sulfate ferreux**

Le sulfate ferreux, à dose thérapeutique orale, abaissant la biodisponibilité de la ciprofloxacine orale, la coadministration de ces médicaments n'est pas recommandée.

### **Aliments et produits laitiers**

La ciprofloxacine peut être prise avec un repas contenant du lait, mais on doit éviter de prendre le médicament uniquement avec des produits laitiers ou avec des produits enrichis de calcium, car cela pourrait en diminuer l'absorption. On recommande de séparer d'au moins deux heures la prise

de ciprofloxacine et celle d'une source importante de calcium (> 800 mg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Glyburide**

Dans certains cas, la coadministration de glyburide et de ciprofloxacine peut amplifier les effets du glyburide (hypoglycémie).

### **Antagonistes des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub>**

Les antagonistes des récepteurs histaminiques H<sub>2</sub> ne semblent avoir aucun effet significatif sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

### **Lidocaïne**

On a démontré que, chez des sujets sains, la coadministration de lidocaïne et de ciprofloxacine (inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 des CYP450) réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne (i.v.). La ciprofloxacine peut amplifier la toxicité générale de la lidocaïne.

### **Méthotrexate**

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par la coadministration de ciprofloxacine, ce qui pourrait faire augmenter le taux sérique du méthotrexate et, par conséquent, le risque de réactions toxiques associées à ce médicament. Par conséquent, les patients sous méthotrexate doivent être surveillés de près si un traitement concomitant par ciprofloxacine est indiqué.

### **Métoclopramide**

Le métoclopramide accélérant l'absorption de la ciprofloxacine (p.o.), le pic de concentration sérique est atteint plus rapidement. La biodisponibilité de la ciprofloxacine n'en est pas affectée.

### **Cations polyvalents**

La coadministration de quinolones (dont la ciprofloxacine) avec des produits contenant des cations

divalents (comme les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique comme le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate, le Videx® [didanosine, en comprimés tamponnés à croquer ou en poudre à usage pédiatrique], ou les suppléments de minéraux ou autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc) peut modifier considérablement l'absorption de la quinolone et aboutir à un taux sérique et urinaire nettement inférieur à la valeur souhaitée. La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après ces préparations.

### **AINS**

On a rapporté que la coadministration d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine) augmentait le risque de stimulation du SNC et de convulsions.

### **Probénécide**

Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubules rénaux et fait augmenter le taux sérique de ciprofloxacine.

### **Ropinirole**

Lors d'une étude clinique, on a démontré que la coadministration de ropinirole et de ciprofloxacine (inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 des CYP450), faisait augmenter la  $C_{max}$  et la SSC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut amplifier la toxicité générale du ropinirole.

### **Sildénafil**

La  $C_{max}$  et la SSC du sildénafil doublaient, environ, lors de coadministration orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine à des sujets sains. Il faut donc user de prudence, lors de coadministration de ciprofloxacine et de sildénafil, et en soulever les risques et les avantages.

### **Théophylline**

La coadministration de ciprofloxacine et de théophylline peut faire augmenter le taux sérique de



théophylline et allonger la demi-vie d'élimination de ce médicament, ce qui amplifie le risque d'effets secondaires liés à la théophylline. Si la coadministration ne peut être évitée, il faut surveiller le taux sérique de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

### **Tizanidine**

Dans une étude clinique auprès de sujets sains, le taux sérique de tizanidine augmentait ( $C_{\max}$  multipliée par 7 [fourchette : de 4 à 21 fois]; SSC multipliée par 10 [fourchette : de 6 à 24 fois]) lors de coadministration avec la ciprofloxacine. L'augmentation du taux sérique amplifiait l'effet hypotensif et sédatif. La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE).

### **Antagonistes de la vitamine K**

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut amplifier l'effet anticoagulant de la vitamine K. Le risque pouvant varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer le rôle de la ciprofloxacine dans l'augmentation du rapport normalisé international (RNI). Le RNI doit être vérifié souvent, pendant la coadministration de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (p. ex. : warfarine et acénocoumarol), et peu après la fin du traitement.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

La ciprofloxacine est généralement bien tolérée. Durant les études cliniques menées à travers le monde (1991), on a évalué l'innocuité de 16 580 traitements de ciprofloxacine.

L'incidence des réactions indésirables était de 8,0 %. Lors des essais cliniques par voie orale, les réactions les plus fréquentes possiblement ou probablement liées au médicament étaient la nausée (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

**Les réactions possiblement ou probablement liées au médicament, survenues à fréquence <1 % sous ciprofloxacine, lors des essais cliniques et en pharmacovigilance, étaient :**

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

**Appareil cardiovasculaire** : palpitations, phlébite, tachycardie, thrombophlébite. Réaction rarement signalée ( $\geq 0,01\%$  et  $< 0,1\%$ ) : hypotension. Réactions très rarement signalées ( $< 0,01\%$ ) : angine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies à l'ECG, bouffées vasomotrices, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur rétrosternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées vasomotrices).

**Appareil digestif** : douleurs abdominales, anorexie, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies du bilan hépatique. Réactions rarement signalées : candidose buccale, ictère cholestatique, colite pseudomembraneuse. Réactions très rarement signalées : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, appétit accru, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse potentiellement mortelle, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténesme, dyschromie dentaire, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

**Sang et système lymphatique** : agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulopénie, leucopénie, leucocytose, pancytopenie. Réactions très rarement signalées : taux de prothrombine perturbé, anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse (potentiellement mortelle), pancytopenie (potentiellement mortelle), thrombopénie, thrombocytose.

**Hypersensibilité** : éruptions cutanées. Réactions rarement signalées : réaction allergique, réactions anaphylactiques ou analogues, dont œdème du visage, des vaisseaux et du larynx, fièvre médicamenteuse, bulles hémorragiques et papules croûteuses témoignant d'atteinte vasculaire (vascularite), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchie (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction de type maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (potentiellement mortel). Réactions très rarement signalées : choc anaphylactique (potentiellement mortel), éruptions cutanées prurigineuses, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers une insuffisance hépatique potentiellement mortelle), nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell potentiellement mortel).

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hausse de la créatinine. Réactions rarement signalées : œdème du visage, hyperglycémie.

**Appareil locomoteur :** Réactions rarement signalées dans tous les groupes d'âge : courbatures, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (tendon de l'épaule ou de la main, tendon d'Achille), tendinite (surtout du tendon d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). Réaction très rarement signalée : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave) (voir MISES EN GARDE).

**Système nerveux :** agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalées, hypesthésie, diaphorèse, insomnie, somnolence, tremblements. Réaction rarement signalée : paresthésie (paralgésie périphérique). Réactions très rarement signalées : rêves anormaux (cauchemars), anxiété, apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, augmentation de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, tressautements musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), psychose, hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions sont survenues dès la première dose de ciprofloxacine. Il faut alors mettre fin au traitement par ciprofloxacine et avertir immédiatement le médecin.

**Autres :** Réactions rarement signalées : asthénie (sensation générale de faiblesse, fatigue) et décès.

**Appareil respiratoire :** dyspnée. Réactions très rarement signalées : hoquet, hyperventilation, toux accrue, œdème laryngé, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, modification de la voix.

**Peau et phanères :** prurit, éruptions cutanées, éruption maculopapuleuse. Réaction très rarement signalée : photosensibilisation. Réactions très rarement signalées : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, photodermite médicamenteuse, pétéchies, urticaire.

**Organes des sens :** troubles visuels, dysgueusie, acouphènes. Réactions rarement signalées : surdité passagère (hautes fréquences surtout), dysgueusie (perturbation du goût). Réactions très rarement signalées : chromatopsie, achromatopsie, conjonctivite, opacité cornéenne, diplopie, otalgie, douleur oculaire, parosmie (perturbation de l'odorat), anosmie (en général réversible à l'arrêt du traitement).

**Appareil génito-urinaire :** albuminurie, hématurie. Réactions rarement signalées : perturbation du fonctionnement rénal, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

** preuves de laboratoire :** Augmentation des paramètres suivants : phosphatase alcaline, ALT, AST, azote uréique, paramètres indicateurs de cholostase, GGT, LDH, azote non protéique, transaminases, cholestérol, acide urique, vitesse de sédimentation. Baisse des paramètres suivants : albumine urinaire, bilirubinémie, clairance de la créatinine. Réactions rarement signalées : acidose, amylase augmentée, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, lipase augmentée.

L'intensité des réactions indésirables signalées était généralement légère ou modérée.

Autres effets indésirables signalés lors des essais cliniques et en pharmacovigilance à travers le monde sous ciprofloxacine, sans égard à la cause ou à la fréquence (toutes formulations, posologies, durées et indications confondues) : arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (conjonctives, mains, lèvres, membres inférieurs, cou), épistaxis, érythrodermie, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation  brievue, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleur (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, polyneuropathie, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'intervalle QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation,

rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, miction fréquente, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles visuels (lumières clignotantes, perturbation de la perception des couleurs, éblouissement).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DE LA SURDOSE**

Après surdose orale aiguë très importante, on a signalé des cas réversibles de néphrotoxicité, d'arthralgie, de myalgie et de symptômes liés au SNC. On recommande donc, en plus des mesures d'urgence habituelles, de surveiller le bilan rénal et d'administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium (qui diminuent l'absorption de la ciprofloxacine), et d'assurer une hydratation suffisante. Les données obtenues dans l'insuffisance rénale chronique montrent que l'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne permettent d'épurer qu'une petite quantité de ciprofloxacine (<10 %) de l'organisme.

L'administration de charbon activé le plus tôt possible après une surdose orale pourrait prévenir l'augmentation excessive de l'exposition générale à la ciprofloxacine.

**En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche**

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Pour déterminer la posologie, chez un patient particulier, il faut tenir compte de la gravité et du type de l'infection, de la sensibilité de la bactérie en cause, ainsi que de l'intégrité de la réponse immunitaire et de la fonction rénale du patient.

CIRPOFLOXACIN (chlorhydrate de ciprofloxacine) peut être pris avant ou après les repas.

L'absorption est plus rapide à jeun.

Les patients doivent être avisés de boire beaucoup et d'éviter les produits laitiers ainsi que les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

La ciprofloxacine doit être administrée  $\leq 2$  heures avant ou  $\leq 6$  heures après les produits suivants : antiacides ou suppléments contenant du magnésium ou de l'aluminium, sucralfate, Videx®

(didanosine, en comprimés tamponnés à croquer ou en poudre à usage pédiatrique), cations métalliques (p. ex. : fer), multivitamines contenant du zinc (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

La ciprofloxacine peut être prise avec un repas contenant du lait, mais on doit éviter de la prendre seulement avec des produits laitiers, ou avec des produits enrichis de calcium, car cela pourrait en réduire l'absorption. On recommande de séparer d'au moins deux heures la prise de ciprofloxacine de celle de tout apport important de calcium (> 800 mg) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

## Adultes

Posologie recommandée de CIRPOFLOXACIN :

**Tableau 1 : Posologie recommandée par voie orale**

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Fréquence	Dose quotidienne
Voies urinaires	Légère/modérée Grave/compliquée	250 mg 500 mg	q12h q12h	500 mg 1000 mg
Prostatite bactérienne chronique	Asymptomatique/légère / modérée	500 mg	q12h	1000 mg
Voies respiratoires Os et articulations Peau et tissus mous	Légère/modérée Grave*/compliquée	500 mg 750 mg	q12h q12h	1000 mg 1500 mg
Diarrhée infectieuse	Légère/modérée/grave	500 mg	q12h	1000 mg
Gonorrhée génito-urinaire et extragénitale	Non compliquée	500 mg	Dose unique	500 mg
Fièvre typhoïde	Légère/modérée	500 mg	q12h	1000 mg
Colonisation du rhino-pharynx par <i>Neisseria meningitidis</i>	Porteurs	750 mg	Dose unique	750 mg
Sinusite aiguë	Modérée	500 mg	q12h	1000 mg

\* P. ex. : pneumonie nosocomiale, ostéomyélite

La durée du traitement dépend de la gravité de l'infection et de la réponse clinique et bactériologique; le traitement devrait durer 7 à 14 jours en moyenne. En général, le traitement doit se poursuivre jusqu'à 3 jours après disparition des symptômes ou jusqu'à ce que la culture soit négative. Dans l'ostéomyélite, le traitement pourrait devoir durer au moins 6 à 8 semaines et au

plus 3 mois. Dans la cystite aiguë chez la femme, un traitement de trois à cinq jours peut suffire. Dans la diarrhée infectieuse, un traitement de cinq jours peut suffire. La fièvre typhoïde doit être traitée 14 jours. Dans la sinusite aiguë, on doit administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Dans la prostatite bactérienne chronique, on doit administrer 500 mg toutes les 12 heures pendant 28 jours.

### **Insuffisance rénale**

La ciprofloxacine est principalement éliminée par excrétion rénale. Toutefois, elle subit également une biotransformation et une élimination partielle par voie biliaire et intestinale (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE). Cette seconde voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée en présence d'insuffisance rénale. On recommande néanmoins un ajustement posologique, surtout en présence d'insuffisance rénale grave.

Le tableau suivant oriente l'ajustement posologique. Toutefois, la mesure du taux sérique représente le meilleur guide d'ajustement posologique.

**Tableau 2 : Dose orale quotidienne maximale selon la clairance de la créatinine ou la créatininémie**

Clairance de la créatinine (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Dose orale quotidienne maximale	Créatinine sérique mg/100 ml
31-60	1000 mg	1,4 – 1,9
≤ 30	500 mg	≥2,0

Ne pas dépasser la dose quotidienne maximale correspondant à chaque fourchette de clairance de créatinine ou de taux sérique de créatinine indiquée au tableau.

### ***Hémodialyse***

L'hémodialyse et dialyse péritonéale ne permettent d'épurer qu'une petite quantité de ciprofloxacine (< 10 %) de l'organisme. Pour les patients en hémodialyse, déterminer la posologie à partir du tableau 2. Les jours de dialyse, administrer la ciprofloxacine après la dialyse.

Lorsqu'on ne dispose que du taux sérique de créatinine, la formule suivante (fondée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) permet d'estimer la clairance de la créatinine. Le taux sérique de créatinine devrait refléter une fonction rénale à l'état d'équilibre :

Clairance de la créatinine (ml/s)

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

Femmes : 0,85 x la valeur obtenue.

En ml/min :

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

Femmes : 0,85 x la valeur obtenue.

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique requis.

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les moins de 18 ans ne sont pas établies. CIRPOFLOXACIN ne doit pas être administré aux enfants et aux adolescents (voir MISES EN GARDE).



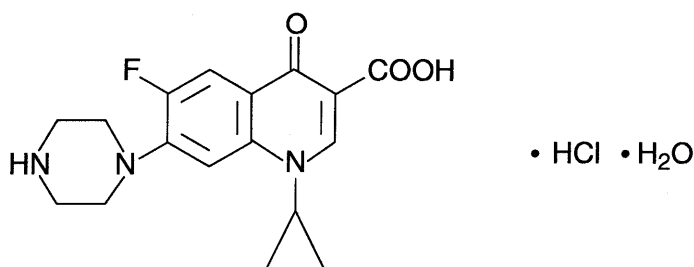
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### PRODUIT ACTIF

Dénomination internationale : ciprofloxacine hydrochloride monohydrate

Nom chimique : 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinoline-carboxylic acid hydrochloride monohydrate.

Structure moléculaire :



Formule moléculaire :  $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot H_2O$

Poids moléculaire : 385,8

Description : Le chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté est une poudre cristalline jaune pâle, peu soluble dans l'eau. Sa solubilité dans une solution tampon aqueuse à pH de 7,4 à 21 °C est de 0,19 g/l; elle est considérablement plus élevée à pH légèrement acide ou légèrement alcalin. Le pH d'une solution de chlorhydrate de ciprofloxacine (1:40) va de 3 à 4,5. Le  $pK_{a1}$  et le  $pK_{a2}$ , en solution  $3 \times 10^{-4}$  molaire à 25 °C, sont, respectivement, de 6,5 et de 8,9.

### COMPOSITION

En plus du chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol et dioxyde de titane.

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée (15-30°C).

## **PRÉSENTATION**

**Comprimé CIRPOFLOXACIN 100 mg** : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « APO » d'un côté et « 100 » de l'autre contient une dose de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté équivalent à 100 mg de ciprofloxacine. Offert en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 6 et 100 comprimés.

**Comprimé CIRPOFLOXACIN 250 mg** : Chaque comprimé blanc, rond, biconvexe, pelliculé, gravé « CIP » sur « 250 » d'un côté et « APO » de l'autre contient une dose de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté équivalent à 250 mg de ciprofloxacine. Offert en flacons de 100 et 250 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

**Comprimé CIRPOFLOXACIN 500 mg** : Chaque comprimé blanc, en forme de capsule, biconvexe, pelliculé, gravé « APO-500 » d'un côté et lisse de l'autre contient une dose de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté équivalent à 500 mg de ciprofloxacine. Offert en flacons de 100, 250 et 500 comprimés, et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

**Comprimé CIRPOFLOXACIN 750 mg** : Chaque comprimé blanc, en forme de capsule, biconvexe, pelliculé, gravé « APO-750 » d'un côté et lisse de l'autre contient une dose de chlorhydrate de ciprofloxacine monohydraté équivalent à 750 mg de ciprofloxacine. Offert en flacons de 100 et 250 comprimés et en plaquettes alvéolées de 100 comprimés.

## MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre des isolats cliniques de bactéries aérobies et anaérobies, à Gram positif et à Gram négatif, est résumée au tableau 3. L'action bactéricide de la ciprofloxacine repose sur l'inhibition de deux topo-isomérases de type II, la topo-isomérase II (ADN gyrase) et la topo-isomérase IV, indispensables à la réplication, à la transcription, à la réparation et à la recombinaison de l'ADN. L'antibiogramme a été établi sur gélose et par dilution en bouillon (pH 7,1 à 7,4) à partir d'inoculums de  $10^4$  à  $10^5$  UFC/ml (UFC : unité formant colonie).

Le mode d'action des fluoroquinolones (dont la ciprofloxacine) diffère de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les bactéries qui résistent à ces antibiotiques peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les bactéries qui résistent aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à certains de ces antibiotiques. Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et ces familles d'antibiotiques.

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

**TABLEAU 3 : POURCENTAGE CUMULATIF DES SOUCHES INHIBÉES, SELON LA CONCENTRATION DE CIPROFLOXACINE (1986)**

Genre ou espèce	(Nombre de souches)	mg/l												
		0,015	0	0,1	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
<i>Acinetobacter antiratus</i>	42		2	12	19	52	86	95		98	100			
<i>Actinomyces sp.</i>	3						33,3				100			
<i>Branhamella catarrhalis</i>	28	4	43	100										
<i>Campylobacter jejuni</i>	100			64	95	97	100							
<i>Chlamydia trachomatis</i>	10							70	100					
<i>Clostridium sp.</i>	8				10	55	75		95	100				
<i>Clostridium perfringens</i>	12				8,3	83,3	100							
<i>Citrobacter freundii</i>	19	88	94				100							
<i>Citrobacter diversus</i>	3	66	100											
<i>Citrobacter sp.</i>	4	100												
<i>Enterobacter aerogenes</i>	5	50	83		100									
<i>Enterobacter agglomerans</i>	2	100												
<i>Enterobacter cloacae</i>	49	61	86	96	100									
<i>Escherichia coli</i>	203	84	92	93	96	98	99	100						
<i>Flavobacterium brevie</i>	3						66	100						
<i>Fusobacterium sp.</i>	8					25	50		75	87,5	100			
<i>Haemophilus ducreyi</i>	72	100												
<i>Haemophilus influenzae</i> bêta-lactamase positif	50		90	100										
<i>Klebsiella oxytoca</i>	32	78	97		100									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	40	21	72	85	90	97	100							
<i>Klebsiella sp.</i>	24	33	88	92		96	100							
<i>Morganella morganii</i>	12	92	100											
<i>Moraxella sp.</i>	5		20		40	60	80	100						
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> bêta-lactamase négatif	15		13	73	87	100								
<i>Propionibacterium sp.</i>	42				2,4	28,6	88,1	92,9	100					

Genre ou espèce	(Nombre de souches)	mg/l												
		0,015	0	0,1	0,12	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	64
<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									
Genres ou espèces	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				2,4	28,6	88,1	92,9	100					
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	10						20	50	100					

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de ciprofloxacine contre les bactéries aérobies n'est pas significativement influencée par la taille de l'inoculum, dans la fourchette de  $5 \times 10^3$  à  $5 \times 10^6$  UFC/site. La CMI (à partir d'inoculum de  $5 \times 10^3$  à  $5 \times 10^6$ ) a été évaluée chez 5 espèces : *Staphylococcus aureus* K734, *Staphylococcus epidermidis* H846, *Streptococcus faecalis* 7149, *Escherichia coli* 2345 et *Proteus mirabilis* 2349. La CMI contre *Streptococcus faecalis*

quadruplait, tandis que contre les autres espèces, elle était multipliée par 2 ou 3 seulement (tableau 4). On n'observait aucune différence entre la CMI obtenue dans le milieu de Mueller-Hinton et celle obtenue dans le bouillon Isosensitest.

Dans le milieu de Mueller-Hinton, la CMI était multipliée par 8 ou 16 si le pH du milieu était de 4,8, par rapport à un pH de 7,3 (tableau 4). Cette diminution de l'activité bactérienne suggère un important effet du pH.

Certaines études ont démontré que l'activité antibiotique de la ciprofloxacine diminue lorsque la concentration de magnésium augmente dans le milieu de culture utilisé pour les tests *in vitro*. Ni l'addition de zinc, ni celle de calcium n'avaient cet effet. Le mécanisme par lequel le magnésium inhibe l'activité de la ciprofloxacine demeure inconnu.

**Tableau 4 : Effet du milieu de culture, du pH et de la taille de l'inoculum sur l'activité antibiotique de la ciprofloxacine**

Organisme/Souche		CMI (mg/l)				
		pH <sup>(a)</sup>			Taille de l'inoculum (UFC) <sup>(b)</sup>	
		4,8	7,3	8,8	5 x 10 <sup>3</sup>	5 x 10 <sup>6</sup>
<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 x 10<sup>5</sup> UFC/ml.

(b) Aucune différence entre la CMI obtenue dans le milieu de Mueller-Hinton (BBL) et celle obtenue dans le bouillon Isosensitest (Oxiod).

### **Apparition de résistance**

*In vitro*, la résistance à la ciprofloxacine apparaît lentement, après plusieurs étapes de mutation. La fréquence générale de la résistance à la ciprofloxacine, par suite de mutation spontanée, va de  $<1 \times 10^{-9}$  à  $1 \times 10^{-6}$ . La prévalence de la résistance peut varier en fonction du temps et de la région, selon l'espèce. Particulièrement en cas d'infection grave, il est précieux de disposer de données locales de résistance.

## Antibiogramme

**Méthodes de dilution :** La CMI (concentration minimale inhibitrice) de chaque antibiotique est déterminée par diverses méthodes quantitatives. La CMI permet d'estimer la sensibilité de telle bactérie à tel antibiotique. La CMI doit être déterminée à partir de techniques standardisées. Ces techniques utilisent une méthode de dilution (en bouillon ou sur gélose), ou l'équivalent, à partir de concentrations standardisées d'inoculum et de ciprofloxacine. Les valeurs de CMI doivent être interprétées de la manière suivante :

Antibiogrammes visant les entérobactéries, l'espèce *Enterococcus* et l'espèce *Staphylococcus* :

<u>CMI (µg/ml)</u>	<u>Interprétation</u>
≤ 1	Sensible (S)
2	Intermédiaire (I)
≥ 4	Résistant (R)

Si le pathogène est sensible (S), sa croissance sera probablement inhibée si l'antibiotique atteint la concentration habituelle dans le sang. Si on obtient un rapport de sensibilité intermédiaire (I), le résultat doit être considéré comme équivoque; si le pathogène n'est pas totalement sensible (S) à un autre antibiotique cliniquement utilisable, l'antibiogramme devra être refait. La catégorie intermédiaire (I) indique que l'antibiotique pourrait être utile, cliniquement, dans un organe où la concentration atteinte est élevée, ou encore si l'utilisation d'une forte dose est possible. La catégorie intermédiaire (I) représente également une zone tampon, qui empêche que des anomalies techniques mineures soient responsables d'importantes erreurs d'interprétation. Si le pathogène est résistant (R), il ne sera probablement pas inhibé, même si l'antibiotique atteint la concentration habituelle dans le sang; il faudra donc choisir un autre médicament. L'antibiogramme standardisé repose sur l'utilisation de bactéries de laboratoire témoins aux fins de calibration. La poudre de ciprofloxacine standard devrait produire les CMI suivantes :

<u>Bactérie</u>	<u>MIC (mg/l)</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 - 2,0
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 - 0,015
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	0,12 - 0,5

**Méthodes de diffusion :** Des méthodes quantitatives fondées sur le diamètre de zones d'inhibition fournissent elles aussi des estimations reproductibles de la sensibilité des bactéries aux

antibiotiques. L'une de ces méthodes de diffusion utilise des concentrations standardisées d'inoculum. La sensibilité des bactéries à la ciprofloxacine y est déterminée à l'aide de disques de papier renfermant 5 µg de ciprofloxacine.

Les critères d'interprétation des antibiogrammes obtenus par l'épreuve de sensibilité classique à disque unique, renfermant 5 µg de ciprofloxacine, sont les suivants :

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

Les résultats doivent être interprétés comme ceux obtenus par les méthodes de dilution. Il s'agit de mettre en corrélation le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine. Comme les méthodes standardisées par dilution, les méthodes de diffusion reposent sur l'utilisation de bactéries de laboratoire témoins aux fins de calibration. Dans la technique de diffusion, le disque de 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres suivants de zones d'inhibition avec les souches utilisées en laboratoire pour le contrôle de la qualité :

**Tableau 5 : Fourchette quotidienne obtenue pour la ciprofloxacine avec les souches utilisées pour le contrôle de la qualité**

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



## **PHARMACOLOGIE**

### **PHARMACOLOGIE ANIMALE**

#### **Effets sur la libération d’histamine**

On a administré une seule dose de ciprofloxacine i.v. (3, 10 ou 30 mg/kg) à 9 chiens anesthésiés (anesthésie : thiopental sodique à 25 mg/kg i.v., puis perfusion continue de fentanyl [à 0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzpéridol [à 0,25 mg/kg/h]). La ciprofloxacine produisait des changements circulatoires analogues à ceux causés par la libération d’histamine : baisse de la tension artérielle, du débit cardiaque et du taux maximal d’accroissement de la pression dans le ventricule gauche ( $dp/dt_{max}$ ), et augmentation de la fréquence cardiaque. Ces effets histamino-libérateurs étaient neutralisés par l’administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrillamine. Aucun signe de libération d’histamine n’a été observé chez les animaux conscients.

Des expériences *in vitro* sur mastocytes isolés de rats indiquent également que la ciprofloxacine à concentration allant de 0,1 à 100 mg/l est dotée de propriétés histamino-libératrices.

#### **Effets bronchodilatateurs**

La ciprofloxacine a été testée sur des trachées isolées de cobayes à concentration allant de 0,0001 à 10 mg/l. Elle produisait un relâchement proportionnel à la dose, léger, mais significatif, des muscles lisses des voies respiratoires. Elle n’avait toutefois aucun effet sur le leucotriène D4 ni sur les contractions déclenchées par l’histamine, dans cette fourchette posologique.

#### **Effets sur le SNC**

On a administré de la ciprofloxacine, à raison de doses orales de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg, à quatre chats anesthésiés par le chloralose-uréthane. On n’observait aucun effet sur la transmission neuromusculaire, le réflexe de flexion ou la tension artérielle.

#### **Effets sur l’appareil digestif**

On a administré de la ciprofloxacine par voie orale à quatre groupes de 20 souris, à raison de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg, 40 minutes avant une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet sur le transit

intestinal du charbon n'a été constaté. Après administration à 3 groupes de 20 rats de doses de 0, 30 ou 100 mg/kg, on n'observait aucune lésion gastrique lors du sacrifice des rats 5 heures plus tard.

Après administration, par voie duodénale, à 3 groupes de 8 rats de ciprofloxacine à 0, 10 ou 100 mg/kg, on n'observait aucune augmentation de la sécrétion basale d'acide gastrique lors de perfusion de l'estomac.

### **Effet sur le glucose sanguin et les triglycérides sériques**

Quatre groupes de 6 rats à jeun ont reçu des injections i.v. de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine. On observait une augmentation légère, mais significative, de la glycémie, par rapport aux témoins, 60 et 240 minutes après la dose dans les groupes sous 3 ou 10 mg/kg, mais non dans le groupe sous 30 mg/kg.

Soixante minutes après administration, le taux sérique de triglycérides sériques avait baissé, de manière légère, mais significative, dans les trois groupes. L'effet n'était pas proportionnel à la dose. Après 120 minutes, le taux sérique de triglycérides était légèrement élevé dans le groupe sous 30 mg/kg.

## **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité orale relative de la ciprofloxacine en comprimé est de 70 à 80 % par rapport à celle d'une dose intraveineuse équivalente.

Après administration orale de doses uniques de 250, 500 ou 750 mg de ciprofloxacine à des groupes de 3 volontaires sains masculins (âge :  $22,8 \pm 3,5$  ans; poids :  $68,5 \pm 9,4$  kg), l'absorption du médicament à partir du tube digestif était rapide et importante.

La concentration sérique maximale ( $C_{max}$ ) augmentait proportionnellement à la dose, le pic sérique étant atteint 1-2 heures après administration orale. La surface sous la courbe totale de la concentration sérique en fonction du temps (SSC) augmente également proportionnellement à la

dose. La concentration moyenne, 12 heures après administration de 250, 500 et 750 mg, atteignait, respectivement, 0,1, 0,2 et 0,4 mg/l. La demi-vie d'élimination sérique ( $t_{1/2}$ ) allait de 4 à 6 heures (voir tableau 6 et figure 1).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques après administration d'un seul comprimé de ciprofloxacine à des volontaires sains**

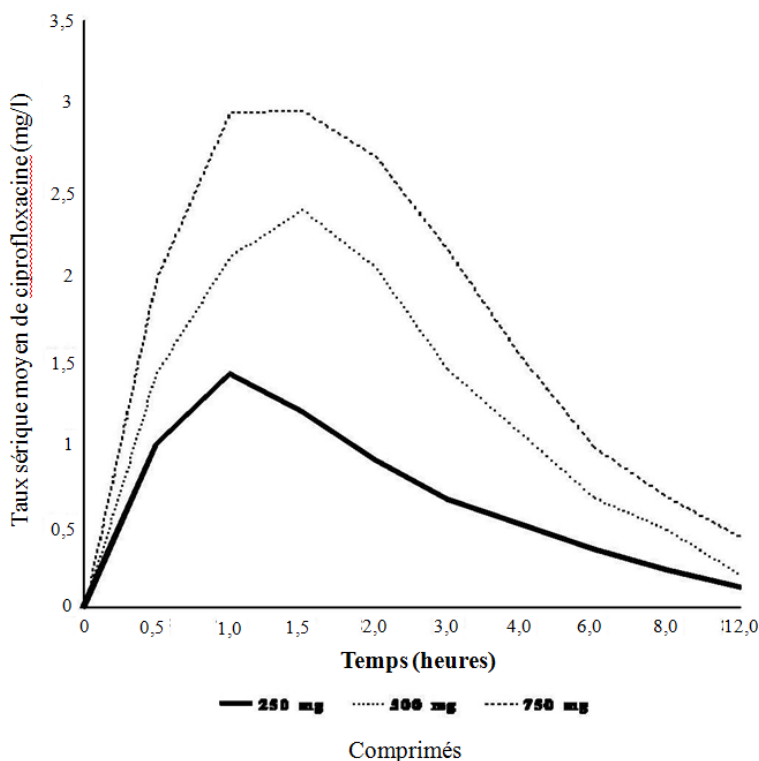
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
$C_{\max}$ (mg/l)	1,42	2,60	3,41
$t_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
$SSC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	5,43	10,60	15,03
$t_{\max}$ (h)	1,11	1,11	1,56

On obtenait des valeurs analogues après administration de ciprofloxacine toutes les 12 heures pendant 7 jours (voir tableau 7).

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'équilibre chez des volontaires sains**

Traitement	$SSC_{0-12h}$ (mg•h/l)	$C_{\max}$ (mg/l)	$t_{\max}$ (h)
Ciprofloxacine 500 mg PO q12h	13,7	2,97	1,23

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne de ciprofloxacine après dose orale unique



Une dose orale de 500 mg, sous forme de 10 ml de suspension à 5 % (250 mg de ciprofloxacine/5 ml,) est bioéquivalente à un comprimé à 500 mg. Un volume de 10 ml de la suspension à 5 % (250 mg de ciprofloxacine/5 ml) est bioéquivalent à un volume de 5 ml de la suspension à 10 % (500 mg de ciprofloxacine/5 ml) (tableau 8).

**Tableau 8 : Résumé des données comparatives de biodisponibilité de la suspension orale et du comprimé de ciprofloxacine - moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)\*, doses uniques administrées à des volontaires sains**

Paramètre	Suspension orale 500 mg	Comprimé 500 mg	Rapport des moyennes géométriques %
SSC <sub>0-∞</sub> (μg•h/ml)	11,81 12,19 (22,6)	12,04 12,28 (19,4)	0,98
SSC <sub>1</sub> (μg•h/ml)	11,29 11,68 (23,1)	11,51 11,75 (19,9)	0,98
C <sub>max</sub> (μg/ml)	2,18 2,23 (23,1)	2,36 2,39 (17,9)	0,92
t <sub>max</sub> (h)*	1,62	1,22	-

\* Moyenne arithmétique seulement

### **Biotransformation et excrétion**

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée sous forme inchangée par voie rénale et, à un degré moindre, par voie extrarénale. On a rapporté de faibles concentrations des quatre dérivés suivants : déséthylènciprofloxacine ( $M_1$ ) (1,8 %), sulfociprofloxacine ( $M_2$ ) (5,0 %), oxociprofloxacine ( $M_3$ ) (9,6 %) et formylciprofloxacine ( $M_4$ ) (0,1 %).

Après administration orale d'une dose unique de 259 mg de ciprofloxacine radiomarquée au  $C^{14}$  à six volontaires sains masculins (âge :  $25,0 \pm 1,46$  ans; poids :  $70,0 \pm 3,39$  kg), 94 % environ de la dose était récupérée dans l'urine et les fèces en 5 jours. La radioactivité était surtout (55,4 %) retrouvée dans l'urine. La ciprofloxacine inchangée représentait la principale fraction radioactive de l'urine et des fèces, soit respectivement 45 et 25 % de la dose. L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les dérivés atteignait 18,8 %.

Le tableau 9 résume les données d'un autre essai où des sujets sains recevaient une dose unique de ciprofloxacine en comprimé.

**Tableau 9 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

Heures après l'administration d'une dose unique				
	0-2	2-4	4-8	8-12
CONCENTRATION URINAIRE, mg/l ( $\pm$ É.T.)				
250 mg p.o.	205 ( $\pm$ 89)	163 ( $\pm$ 145)	101 ( $\pm$ 65)	32 ( $\pm$ 28)
500 mg p.o.	255 ( $\pm$ 204)	358 ( $\pm$ 206)	117 ( $\pm$ 86)	26 ( $\pm$ 10)
750 mg p.o.	243 ( $\pm$ 143)	593 ( $\pm$ 526)	169 ( $\pm$ 131)	55 ( $\pm$ 36)
QUANTITÉ EXCÉTÉE mg ( $\pm$ É.T..)				
Dose de 250 mg	54,38 ( $\pm$ 36,22)	26,79 ( $\pm$ 11,78)	22,84 ( $\pm$ 6,79)	8,90 ( $\pm$ 4,25)
Dose de 500 mg	64,51 ( $\pm$ 25,06)	47,37 ( $\pm$ 15,65)	39,54 ( $\pm$ 11,17)	15,52 ( $\pm$ 5,39)
Dose de 750 mg	68,90 ( $\pm$ 41,85)	72,43 ( $\pm$ 33,13)	61,07 ( $\pm$ 21,68)	28,11 ( $\pm$ 7,64)

Après administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine radiomarquée au  $C^{14}$  à six volontaires sains masculins (âge :  $23,7 \pm 1,89$  ans; poids :  $80,2 \pm 3,45$  kg), 15 % de la molécule mère était récupérée dans les fèces, ce qui suggère qu'un effet de premier passage hépatique, suivi d'excrétion biliaire, constitue une voie extrarénale d'élimination de la ciprofloxacine. On a pu obtenir une preuve directe d'excrétion biliaire chez 12 sujets (28-58 ans) porteurs d'un drain en T : 4 heures après une dose orale unique de 500 mg de ciprofloxacine, on mesurait une concentration biliaire maximale de 16 mg/l.

## FACTEURS INFLUENÇANT LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

### Âge (gériatrie)

Chez 4 femmes et 6 hommes (âge :  $67 \pm 4$  ans; poids :  $65 \pm 6$  kg) au bilan rénal normal pour l'âge, après administration d'une dose orale unique de 250 mg de ciprofloxacine, le pic sérique et la SSC du médicament étaient significativement supérieurs à ceux observés chez 10 jeunes volontaires masculins (âge :  $24 \pm 3$  ans; poids :  $72 \pm 9$  kg). Le délai d'apparition du pic sérique, la demi-vie d'élimination globale et la récupération de la ciprofloxacine dans l'urine étaient similaires dans les deux groupes.

**Tableau 10 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et jeunes après administration orale unique d'un comprimé à 250 mg**

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne $\pm$ SD)	Volontaires jeunes (moyenne $\pm$ SD)
C <sub>max</sub> (mg/l)	1,8 $\pm$ 0,5	1,3 $\pm$ 0,4
t <sub>max</sub> (h)	1,2 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,1
t <sub>1/2</sub> (h)	3,7 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 0,6
SSC totale (mg•h/l)	7,25 $\pm$ 2,45	5,29 $\pm$ 1,21
% de la dose retrouvée dans l'urine en 24 heures	43	43

### Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est surtout éliminée par excrétion rénale. Toutefois, elle subit également une biotransformation hépatique et une élimination partielle par voie biliaire et intestinale. Cette deuxième voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée dans l'insuffisance rénale. On recommande toutefois un ajustement posologique, surtout en présence d'insuffisance rénale grave.

On a comparé les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine après dose orale unique de 250 mg chez 6 sujets (cinq hommes, une femme; âge :  $51 \pm 9$  ans) au bilan rénal normal (voir groupe I, Tableau 11), chez 6 sujets (trois hommes, trois femmes; âge :  $63 \pm 6$  ans) atteints d'insuffisance rénale (voir groupe II, Tableau 11) et chez 5 sujets (deux hommes, trois femmes;

âge :  $63 \pm 6$  ans) sous hémodialyse, atteints d'insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, Tableau 11). En présence d'insuffisance rénale, on observait une augmentation de la SSC, un allongement de la demi-vie d'élimination (x2 environ) et une diminution de la clairance rénale (écart statistiquement significatif dans les 3 cas).

L'hémodialyse abaissait très peu la concentration plasmatique. D'après la concentration observée dans le dialysat, le pourcentage de la dose épuré en 4 heures serait  $\leq 2$  %, soit moins que la quantité excrétée dans l'urine en 24 heures dans le groupe II (voir Tableau 11).

**Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après dose orale unique de 250 mg chez des volontaires sains et des sujets atteints d'insuffisance rénale**

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/sec/ 1,73 m <sup>2</sup> ) (ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	PARAMÈTRE					
		C <sub>max</sub> (mg/l)	t <sub>max</sub> (h)	Demi-vie (h)	SSC totale (mg•h/l)	Clairance rénale (ml/min)	% de la dose dans l'urine 0-24 h
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)		

### **Insuffisance hépatique**

Lors d'études sur la cirrhose chronique stable (insuffisance hépatique légère ou modérée), on n'observait aucune modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Dans une étude, 7 patients atteints de cirrhose et 7 volontaires sains ont reçu 750 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures x 9 doses, suivies d'une phase d'épuration d'une semaine, après quoi ils recevaient une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine i.v. sur 30 minutes. On n'observait aucune différence pharmacocinétique entre les patients atteints de cirrhose chronique stable (insuffisance hépatique légère ou modérée) et les volontaires sains.

## **Nourriture**

Les aliments ralentissaient l'absorption de la ciprofloxacine (augmentation d'environ 50 % du délai d'apparition du pic sérique), mais n'affectaient pas les autres paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine.

## **Interactions médicamenteuses**

### **Théophylline**

Des études sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que la coadministration de ciprofloxacine et de théophylline abaisse la clairance de la théophylline, avec pour conséquence une augmentation de la concentration sérique de théophylline et une augmentation du risque de réaction indésirable, notamment sur le SNC.

### **Caféine et autres dérivés des xanthines**

La coadministration de ciprofloxacine et de caféine ralentit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine.

On a rapporté, après coadministration de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) une augmentation du taux sérique de ce dérivé de la xanthine.

### **Antiarythmiques des classes IA et III**

Il faut user de prudence lors de coadministration de ciprofloxacine et d'un antiarythmique de la classe IA ou III, car la ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'allongement de l'intervalle QT (voir MISES EN GARDE).

### **Cations polyvalents**

L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par la coadministration de produits contenant des cations polyvalents : antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, carbonate de lanthane, sucralfate et Videx® (didanosine en comprimés tamponnés à croquer ou en poudre à usage pédiatrique), suppléments de minéraux ou autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc.



**Probenécide**

La coadministration orale de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) diminuait d'environ 50 % la clairance rénale de la ciprofloxacine et augmentait de 50 % la concentration de ce médicament dans la circulation générale.

**Clozapine**

La coadministration de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant 7 jours augmentait de 29 % le taux sérique de clozapine et de 31 % celui de la N-desméthylclozapine (voir MISES EN GARDE).

**Lidocaïne**

On a démontré, chez des sujets sains, que la coadministration de lidocaïne et de ciprofloxacine (inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 des CYP450) réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne intraveineuse. La ciprofloxacine pourrait accroître la toxicité générale de la lidocaïne.

**Ropinirole**

Une étude clinique a permis de démontrer que la coadministration de ropinirole et de ciprofloxacine (inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 des CYP450) augmentait la  $C_{\max}$  et la SSC du ropinirole, respectivement de 60 % et 84 %. La ciprofloxacine pourrait accroître la toxicité générale du ropinirole.

**Sildénafil**

La  $C_{\max}$  et la SSC du sildénafil étaient doublées, environ, chez des sujets sains après coadministration orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine. Il faut donc user de prudence en associant la ciprofloxacine et le sildénafil, et bien évaluer risques et avantages.

**Antagonistes de la vitamine K**

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut amplifier l'effet anticoagulant de la vitamine K. Le risque pouvant varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer le rôle de la ciprofloxacine dans

l'augmentation du rapport normalisé international (RNI). Le RNI doit être vérifié souvent, pendant la coadministration de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (p. ex. : warfarine et acénocoumarol), et peu après la fin du traitement.

### **Liaison aux protéines sériques**

Le taux de liaison de la ciprofloxacine aux protéines sériques va de 19 à 40 %, ce qui n'est probablement pas assez élevé pour causer des interactions médicamenteuses significatives par compétition pour les sites de liaison aux protéines.

### **Concentrations tissulaires**

Dans une étude, à partir de données cinétiques recueillies après administration orale, on a estimé que le volume de distribution apparent ( $V_{d_{\text{aire}}}$ ) de la ciprofloxacine atteignait environ 3,5 l/kg, ce qui suggère une importante diffusion tissulaire.

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez des volontaires sains ayant reçu diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'interprétation du profil sérique à l'aide d'un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution à demi-vie de 0,2-0,4 heure. Le volume de distribution à l'équilibre ( $V_{d_{\text{éq}}}$ ) et le  $V_{d_{\text{aire}}}$  atteignaient, respectivement, 1,7 et 2,7 l/kg. Le volume du compartiment central se situait entre 0,16 et 0,63 l/kg, ce qui représente approximativement le volume total de l'eau extracellulaire.

Des doses intraveineuses uniques de 100, 150 ou 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées à 9 volontaires pour étudier l'excrétion et la distribution de la ciprofloxacine intraveineuse et évaluer la relation entre la dose et les paramètres pharmacocinétiques.

L'analyse à partir d'un modèle pharmacocinétique à trois compartiments a permis de quantifier l'importance et la cinétique de la distribution entre deux compartiments périphériques : un compartiment à équilibre rapide ( $V_2$ ) et à taux de clairance intercompartimental rapide (ce qui explique la baisse rapide du taux sérique de ciprofloxacine immédiatement après perfusion) et un second compartiment à équilibre lent et à taux de clairance intercompartimental relativement

lent (ce qui contribuerait à allonger la demi-vie terminale [4-5 heures] de la ciprofloxacine intraveineuse).

Résultats de l'étude :

Volume de distribution à l'équilibre ( $V_{d_{eq}}$ ) : 2,0-2,9 l/kg; volume du compartiment central : 0,2-0,4 l/kg; volume du compartiment périphérique V2 : 0,6-0,8 l/kg; volume du compartiment périphérique V3 : 1,2-1,6 l/kg.

Le Tableau 12 résume les données de diffusion de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides, chez l'humain.

**Tableau 12 : Diffusion de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides humains**

Tissu/Liquide	N <sup>bre</sup> de patients	Ciprofloxacine Dose unique	Pic sérique (mg/kg ou mg/l)	Taux plasmatique moyen (mg/l)	Temps écoulé (h)
Bulles cutanées	6	500 mg PO	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1-6
Os	4	750 mg PO	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2-4
Organes génitaux féminins	18	500 mg PO	1,3 ± 0,66 to 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2-4
Prostate	1	500 mg PO	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg PO	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2-4
Sécrétions nasales	20	500 mg PO	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1-3
Tissu bronchique	10	200 mg IV	3,94 ± 2,5	1,62±0,7	0,97
Vagin	18	100 mg IV	1,13±0,2	0,61±0,12	0,5
Ovaire	18	100 mg IV	1,00±0,23	0,61±0,12	0,5

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

<u>Espèces</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Souris	p.o.	≈ 5000
Rat	p.o.	≈ 5000
Lapin	p.o.	≈ 2500
Souris	i.v.	≈ 290
Rat	i.v.	≈ 145
Lapin	i.v.	≈ 125
Chien	i.v.	≈ 250

## **Toxicité à long terme**

### **Études de tolérabilité à moyen terme (4 semaines)**

Administration orale : Des doses  $\leq 100$  mg/kg étaient tolérées sans dommage par des rats. On a observé des réactions pseudoallergiques causées par la libération d'histamine chez le chien.

Administration parentérale : Sous forte dose dans chaque espèce (rats : 80 mg/kg; singes : 30 mg/kg), on observait des cristaux de ciprofloxacine dans le sédiment urinaire, ainsi que des modifications des tubules rénaux (réaction à corps étranger typique, causée par des précipités cristalloïdes). Ces changements représenteraient une réaction inflammatoire à corps étranger, causée par la précipitation d'un complexe cristallin dans le système des tubules rénaux distaux.

### **Études de tolérabilité à moyen terme (3 mois)**

Administration orale : Des doses  $\leq 500$  mg/kg étaient tolérées sans dommage chez le rat. Chez le singe, on observait des cas de cristallurie et de modifications des tubules rénaux sous forte dose (135 mg/kg).

Administration parentérale : Les changements des tubules rénaux, chez le rat, étaient parfois très légers, mais on les observait à toutes les doses. Chez le singe, on ne les observait que sous forte dose (18 mg/kg), en association avec une légère baisse de la numération érythrocytaire et de l'hémoglobine.

### **Études de tolérabilité à long terme (6 mois)**

Administration orale : Des doses  $\leq 500$  mg/kg étaient tolérées sans dommage chez le rat, et des doses  $\leq 30$  mg/kg, chez le singe. On observait, là aussi, des modifications des tubules rénaux chez certains singes sous forte dose (90 mg/kg).

Administration parentérale : On observait, chez les singes sous forte dose (20 mg/kg), une légère augmentation du taux d'urée et de créatinine et des changements des tubules rénaux.

## **Cancérogénèse**

Lors d'études de cancérogenèse sur la souris (21 mois) et le rat (24 mois) à raison de  $\leq 1000$  mg/kg/jour aux souris et de  $\leq 125$  mg/kg/jour aux rats (dose augmentée à 250 mg/kg/jour après 22 semaines), on n'a observé aucun signe de cancérogenèse quelle que soit la dose.

### **Études de reproduction**

Études de fertilité chez le rat : La fertilité, le développement utérin et postnatal des rejetons ainsi que la fertilité de la génération F<sub>1</sub> n'étaient pas affectés par la ciprofloxacine.

Études de toxicité embryonnaire : Ces études n'ont révélé ni toxicité embryonnaire ni tératogénèse liée à la ciprofloxacine.

Développement périnatal et postnatal chez le rat : On n'a observé aucun effet sur le développement périnatal et postnatal des animaux. À la fin de la période de développement, les examens histologiques n'ont révélé aucun signe de lésion articulaire chez les rejetons.

### **Mutagenèse**

On a mené 8 tests *in vitro* de mutagenèse sur la ciprofloxacine, dont voici les résultats :

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

Test de mutation directe sur cellules de lymphome de 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 point de mutation (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

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

Deux des huit tests ont donné des résultats positifs, mais les résultats des tests *in vivo* suivants étaient 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 spéciales de tolérabilité**

Les études animales comparatives, tant avec les anciens inhibiteurs de la gyrase qu'avec les plus récents, ont révélé que ces médicaments produisaient des lésions caractéristiques. On peut ainsi observer des lésions rénales, des lésions du cartilage des articulations portantes d'animaux juvéniles et des lésions oculaires.

Tolérabilité rénale : La cristallisation observée au cours des études animales survenait surtout à pH non observé chez l'humain.

Comparée à la perfusion rapide, la perfusion lente de la ciprofloxacine réduit le risque de précipitation de cristaux.

La précipitation de cristaux dans le tubule rénal n'entraîne pas immédiatement et systématiquement des lésions rénales. Lors des études animales, les lésions ne survenaient que sous forte dose, en présence d'importante cristallurie. Par exemple, bien qu'elles aient toujours causé une cristallurie, même les doses élevées étaient tolérées sans dommage pendant six mois, sans réaction à corps étranger dans des tubules rénaux distaux.

On n'a observé aucune lésion rénale en l'absence de cristallurie. Les lésions rénales observées dans les études animales ne représenteraient donc pas un effet toxique primaire de la ciprofloxacine sur les tissus rénaux, mais plutôt une réaction inflammatoire à corps étranger, causée par la précipitation d'un complexe cristallin formé de ciprofloxacine, de magnésium et de protéines.

Études de tolérabilité articulaire : Comme d'autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine cause des lésions des grosses articulations portantes chez l'animal juvénile.

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

Études de tolérabilité rétinienne : La ciprofloxacine se lie aux structures contenant de la mélanine, dont la rétine. Les effets possibles de la ciprofloxacine sur la rétine ont été évalués chez divers animaux pigmentés. La ciprofloxacine n'avait aucun effet sur les structures rétinienne, ni sur l'électrorétinographie.

## RÉFÉRENCES

1. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:644-645.
2. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and in vitro comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 3.
3. Auckenthaler R, Michea-Hamzhepour M, Pechere JC. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(Suppl.B):29-39.
4. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, Painter BG, Washinton JA. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5 Fg disks. *J Clin Microbiol* 1985;21(6):880-883.
5. Bauernfeind A, Petermuller C. In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(2):111-115.
6. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Marshal-Stark J, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly, *Respiration* 1987;51:292-295.
7. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. Dans: Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 141-146, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
8. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5):784-786.
9. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:148-150.
10. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A):202-207.
11. Fass RF. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl.D):153-157.
12. Fong IG, Ledbetter WH, Van en broucke C, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:151-155.
13. Gasser TC, Ebert SC, Gravarsen PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31:709-712.
14. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinis C, Stefanou J, Daphnis E. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986;5:232-235.
15. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL. Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:633-637.



16. Greenberg RNM, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ. Treatment of bone, joint and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 17.
17. Greenberg RNM, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987;82 (Suppl.4A):266-269.
18. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987;2031:1040.
19. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G. Pharmacokinetics & pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:260-266.
20. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luethy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(3):350-352.
21. Licitra CM, Brooks RG, Siegler BE. Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:805-807.
22. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 8th ed. Wayne, PA. 6th ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
23. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6<sup>e</sup> édition. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
24. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazques CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl.4A):266-269.
25. Raof S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;82 (Suppl.4A):266-269 {±2}.
26. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35(Suppl):61P.
27. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection*, 1988;(Suppl.1), 16:29-43.
28. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. Dans: Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 141-146, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
29. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl. D.):21-29.
30. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activities in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5):784-786.

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):524-527.
32. Honeybourne D., Andrews J.M., Ashby J.P., Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. From the Departments of Thoracic Medicine and Microbiology, Dudley Road Hospital, Birmingham, June 1, 1988.
33. Bayer Inc. MONOGRAPHIE DE PRODUIT: Cipro (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine), 250 mg, 500 mg, 750 mg, Cipro solution orale (solution orale de ciprofloxacine) 100g/100ml, 14 juillet 2010, Numéro de contrôle 137924.