

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## <sup>Pr</sup>Septa-Ciprofloxacin

Comprimés de Ciprofloxacin, BP

250 mg, 500 mg, 750 mg

Ciprofloxacin sous Chlorhydrate de Ciprofloxacin

**Agent Antibactérien**

Septa Pharmaceuticals Inc.  
7490 Pacific Circle, #1  
Mississauga, Ontario  
Canada  
L5T 2A3

Date de Préparation:

7 février 2012

Contrôle: 153136

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrSepta-Ciprofloxacine (Comprimés de Ciprofloxacine, BP)**

**250 mg, 500 mg, 750 mg Ciprofloxacine sous Chlorhydrate de Ciprofloxacine**

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Agent Antibactérien**

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

### **Action**

La ciprofloxacine, fluoroquinolone synthétique, possède une activité *in vitro* contre une vaste gamme de microorganisme Gram négatif et Gram positif. Son action bactéricide est achevée par le biais de l'inhibition de la topoisomérase II (DNA gyrase) et de la topoisomérase IV (topoisomérases de Type II), lesquels sont requis pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de la synthèse de l'AND et des protéines par la rifampine et le chloramphénicol. Ces observations suggèrent que la ciprofloxacine pourrait posséder deux mécanismes bactéricides, un mécanisme résultant de l'inhibition de l'AND gyrase, et un second mécanisme qui pourrait être indépendant de la synthèse de l'ADN et des protéines.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, incluant la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, céphalosporines, aminoglycosides, macrolides, et tétracyclines. Ainsi, les microorganismes résistants à ces classes de médicaments peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à ces autres classes d'agents antimicrobiens (voir **MICROBIOLOGIE**). Il n'y a aucune résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

### **Pharmacologie Clinique** (Voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**)

#### **Absorption**

Suivant l'administration de doses uniques par voie orale de comprimés de 250 mg, 500 mg, et 750 mg de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine), celle-ci est rapidement et largement absorbée principalement par le petit intestin, atteignant une concentration plasmatique maximale 1 à 2 heures plus tard.

La biodisponibilité absolue est d'approximativement 70-80%. Les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) et les zones totales sous concentration plasmatique, comparativement aux aires sous la courbe en fonction du temps, augmente proportionnellement à la dose

### **Distribution**

La liaison aux protéines sériques de la ciprofloxacine est faible (20-30%), et la substance est principalement présente dans la concentration plasmatique sous forme non ionique. La ciprofloxacine peut se diffuser librement dans l'espace extravasculaire. L'important volume de distribution permanent de 2-3 L/kg de poids corporel démontre que la ciprofloxacine pénètre dans les tissus, résultant en des concentrations qui dépassent nettement les taux plasmatiques correspondants.

### **Métabolisme**

Des petites concentrations de quatre métabolites ont été rapportées. Ces métabolites sont la déséthylènciprofloxacine (M1), la sulphociprofloxacine (M2), l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). M1 à M3 affichent une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. M4, possédant la plus petite quantité, est largement équivalente à la norfloxacine pour son activité antimicrobienne.

### **Élimination**

La ciprofloxacine est largement excrétée sous sa forme inchangée par voie rénale, et dans une moindre mesure, non-rénale. La clairance rénale se situe entre 0.18-0.3 L/h/kg et la clairance totale corporelle se situe.48-0.60 L/h/kg. La ciprofloxacine subit une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire.

La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement causée par la sécrétion trans-intestinale active ainsi que par la métabolisation. 1% de la dose est excrété par la voie biliaire. La ciprofloxacine est présente dans la bile en concentrations élevées.

### Essais Cliniques

Une étude de bioéquivalence ouverte, balance, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique, et à double voie croisée comparant les comprimés de 750 mg de Septa-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) (Septa Pharmaceuticals Inc.), aux comprimés de 750 mg de CIPRO® (chlorhydrate de ciprofloxacine) (Bayer Inc.) a été menée chez 23 sujets adultes mâles sous des conditions de jeûne.

<b>Tableau Sommaire de Données de Biodisponibilité Comparatives</b> <b>Ciprofloxacine</b> (1 × 750 mg) À partir de données mesurées Moyen Géométrique Moyen Arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*(A)	Référence† (B)	% Ratio des Moyens Géométriques	90% Intervalle de Confiance
AUC <sub>T</sub> (ng.h/mL)	18153.253 19237.528 (41.88)	17434.307 18084.713 (29.51)	104.40	95.35 - 114.30
AUC <sub>I</sub> (ng.h/mL)	19039.941 20118.476 (40.12)	18288.361 18969.748 (29.46)	104.37	95.49 - 114.08
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3667.917 3817.471 (27.10)	3788.820 3950.936 (31.13)	96.97	88.14 - 106.69
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1.501 (44.05)	1.652 (42.00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	5.650 (22.45)	5.497 (16.95)		
* Comprimés de 750 mg de Septa-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) (Septa Pharmaceuticals Inc.) † Comprimés de 750 mg de Cipro (chlorhydrate de ciprofloxacine) (Bayer Inc.) achetés au Canada § Exprimé comme moyen arithmétique (CV%) seulement				

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

Septa-Ciprofloxacin (chlorhydrate de ciprofloxacin) peut être indiqué pour le traitement de patients souffrant des infections suivantes causées par des souches sensibles des microorganismes indiqués:

### **Infections des voies respiratoires**

Exacerbation aiguë de bronchite chronique causée 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*

En raison de la nature des conditions sous-jacentes qui prédisposent normalement les patients à des infections *Pseudomonas* des voies respiratoires, les éradications bactériennes peuvent ne pas être atteintes chez les patients qui présentent une amélioration clinique malgré l'évidence de sensibilité *in vitro*. Chez les patients nécessitant un traitement subséquent, Septa-Ciprofloxacin doit être utilisé en alternance avec d'autres agents anti-pseudomonaux. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent développer une résistance au traitement. Par conséquent, une évaluation de la sensibilité devrait être effectuée périodiquement durant le traitement afin de détecter l'émergence de résistances bactériennes.

### **Infections des voies urinaires**

Des infections des voies urinaires supérieures et inférieures, telles qu'une cystite compliquée et non compliquée, une pyélonéphrite, et une pyélite 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 la femme, causée par *Escherichia coli*

### **Prostatite bactérienne chronique**

Causée par:

*Escherichia coli*

### **Infections Cutanées et des Tissus Mous**

Causées par:

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pyogenes*

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

Causées par:

*Enterobacter cloacae*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Staphylococcus aureus*

### **Diarrhée d'origine infectieuse** (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué)

Causée par:

*Campylobacter jejuni*

*Escherichia coli* (souches entérotoxigènes)

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

### **Porteurs de Méningocoque**

Traitement asymptomatique des porteurs de *Neisseria meningitidis* afin d'éliminer les méningocoques du nasopharynx. Une concentration inhibitrice minimale (CIM) sur l'isolation du cas indicateur doit être effectuée le plus rapidement possible. **La ciprofloxacine n'est pas indiquée pour le traitement de la méningite à méningocoques.**

### **Fièvre Typhoïde** (fièvre entérique)

Causée par:

*Salmonella paratyphi*

*Salmonella typhi*

### **Gonorrhée non compliquée**

Infections cervicales, urétrales, rectales, pharyngales causées par la *Neisseria gonorrhoea*.

Parce qu'une coinfection à la *Chlamydia trachomatis* est fréquente, une considération doit être donnée au traitement présomptif accompagnée d'un régime efficace contre la *C. trachomatis*.

Des prélèvements et des tests de sensibilité doivent être effectués avant l'initiation du traitement afin d'isoler et d'identifier les organismes causant l'infection, et pour déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Un traitement au Septa-Ciprofloxacine peut être initié avant que les résultats de ces tests soient connus. Toutefois, une modification de ce traitement peut être requise lorsque les

résultats sont disponibles et s'il n'y a aucune amélioration clinique. Les prélèvements et le test de sensibilité effectués périodiquement durant le traitement fourniront l'information sur une émergence possible de résistances bactériennes. Si les organismes anaérobiques sont soupçonnés de contribuer à l'infection, un traitement approprié doit être administré.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Septa-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) est contre-indiqué chez les patients ayant démontré une hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à d'autres agents antibactériens de la classe de quinolones, ou à un de ses excipients.

Une administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée puisque celle-ci peut augmenter les concentrations plasmatiques de tizanidine. Ceci peut être associé à des effets indésirables cliniquement pertinents induits par la tizanidine (hypotension, somnolence).

### **MISES EN GARDE**

**L'innocuité de la ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans), les femmes enceintes et les femmes qui allaitent n'a pas encore été établie.** (Voir **PRÉCAUTIONS: Utilisation chez les Enfants, durant la Grossesse, et chez les Femmes qui Allaitent**). Des dommages aux articulations portantes d'un mineur et une boiterie ont été observés lors d'études chez les rats et les chiens, mais pas chez les porcelets sevrés (voir **TOXICOLOGIE**). L'examen histopathologique des articulations portantes chez les chiens immatures a révélé des lésions permanentes au cartilage.

### **Troubles cardiaques**

La ciprofloxacine a été associée à des cas de prolongation QT. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets associés au médicament sur l'intervalle QT. La prudence est de mise lors de l'utilisation de la ciprofloxacine avec des médicaments qui peuvent prolonger l'intervalle QT. (Ex. : antiarythmie de classe IA ou III) ou chez des patients présentant des facteurs de risques de torsades de pointes (ex. : prolongation connue du QT, hypokaliémie non corrigée) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Effets sur le SNC et Effets Psychiatriques**



Des convulsions, une augmentation de la pression intracrânienne et une psychose toxique ont été rapportées chez des patients recevant des quinolones, incluant la ciprofloxacine. La ciprofloxacine peut également causer une stimulation du système nerveux central (SNC), laquelle peut induire des tremblements, de l'agitation, une sensation de tête légère, de la confusion, des hallucinations, une dépression, de la nervosité, de l'insomnie, de l'anxiété, de la paranoïa, des cauchemars et rarement, des pensées suicidaires ou des actes suicidaires. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut progresser à un comportement autodestructeur. Ces réactions peuvent se produire suite à l'administration de la première dose. Si ces réactions se produisent chez des patients recevant de la ciprofloxacine, le médicament doit être discontinué et des mesures appropriées doivent être instaurées. Comme avec tous les quinolones, la ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des troubles connus ou suspectés du SNC, tels qu'une artériosclérose cérébrale sévère, de l'épilepsie, et d'autres facteurs qui prédisposent aux convulsions et diminuent le seuil de convulsions. (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Cytochrome P450**

La ciprofloxacine est reconnue comme étant un inhibiteur modéré des enzymes CYP450 1A2. La prudence est de mise lorsque d'autres médicaments sont administrés de façon concomitante et lorsque ces médicaments sont métabolisés par la même voie enzymatique (ex. : théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine, clozapine). Des concentrations plasmatiques élevées associées aux effets indésirables spécifiques du médicament peuvent être observées en raison de l'inhibition de leur clairance métabolique par la ciprofloxacine. (Voir **CONTRE-INDICATION et PRÉCAUTIONS, Interactions Médicamenteuses**).

### **Système digestif**

#### **Clostridium difficile associé**

Le clostridium difficile associé (CDAD) a été observé avec l'utilisation d'agents antibactériens, incluant la ciprofloxacine. Le CDAD peut varier en intensité, allant de la diarrhée légère à la colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuses, de mégacôlon toxique, ou de perforation du côlon subséquente à l'administration de tout agent antibactérien. Il a été observé que le CDAD se produit après 2 mois d'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par agents antibactériens peut altérer la flore normale du colon et permettre la surcroissance du *Clostridium difficile*. Le *C. difficile* produit des toxines A et B, lesquelles contribuent au développement du CDAD. Le CDAD peut causer une morbidité et une mortalité importante. Le CDAD peut être réfractaire à la thérapie antimicrobienne.

Si le diagnostic de CDAD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être initiées. Les cas légers de CDAD répondent généralement à la discontinuation des agents antibactériens qui ne sont pas dirigés contre le *Clostridium difficile*. Lors de cas modérés à graves, une considération doit être donnée au traitement par fluides et électrolytes, aux suppléments protéiniques, et au traitement par agent antibactérien cliniquement efficace contre le *Clostridium difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder la clairance du *Clostridium difficile* et de ses toxines, et ne doivent donc pas être utilisés comme traitement du CDAD. Une évaluation chirurgicale doit être cliniquement indiquée puisqu'une intervention chirurgicale peut être requise pour certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Hypersensibilité**

Une hypersensibilité grave et/ou des réactions anaphylactiques ont été rapportées chez des patients recevant un traitement à la quinolone, incluant la ciprofloxacine. Ces réactions peuvent se produire à l'intérieur des 30 premières minutes suivant la première dose, et peuvent nécessiter l'utilisation d'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence. Certaines réactions ont été accompagnées de collapsus cardiovasculaire, d'hypotension/crise cardiaque, de convulsions, de perte de conscience, de fourmillements, d'un œdème angioneurotique (incluant un gonflement de la langue, du larynx, de la gorge et du visage), d'une obstruction des voies respiratoires (incluant un bronchospasme, des essoufflements, et une détresse respiratoire aiguë), de dyspnée, d'urticaire et d'autres réactions cutanées graves.

La ciprofloxacine doit être discontinuée au premier signe d'éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. Une hypersensibilité aiguë grave peut nécessiter un traitement par épinéphrine et autres mesures de réanimation, incluant l'administration d'oxygène, de fluides intraveineux, d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, d'aminés antihypertenseurs, et d'assistance respiratoire, tel qu'indiqué cliniquement.

Des événements sérieux et mortels, certains causés par l'hypersensibilité et certains en raison d'une étiologie inconnue, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement avec tous les

antibiotiques. Ces événements peuvent être graves et se produisent généralement suivant l'administration de plusieurs doses. Des manifestations cliniques peuvent inclure l'un ou plusieurs des symptômes suivants: fièvre, éruptions cutanées ou réactions dermatologiques sévères (ex. : nécrose toxique de l'épiderme, Syndrome de Stevens Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, jaunisse, nécrose hépatique aiguë, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, nécrose hépatique suivie de la mort, anémie incluant l'anémie hémolytique et aplasique, thrombopénie incluant purpura thrombopénique, leucopénie, agranulocytose, pancytopénie, et autres anomalies hématologiques.

### **Système Musculosquelettique**

**Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et des tendons d'Achille ayant requis une intervention chirurgicale ou résultant en une incapacité prolongée, ont été rapportées chez certains patients recevant des quinolones, incluant la ciprofloxacine.** Septa-Ciprofloxacine doit être discontinuée si le patient signale de la douleur, de l'inflammation, ou une rupture d'un tendon. Les patients doivent se reposer et éviter l'exercice jusqu'à ce qu'un diagnostic de tendinite ou de rupture de tendon ait été exclu. Le risque de développer une tendinite et une rupture de tendon associées à la fluoroquinolone est augmenté chez les patients plus âgés, généralement ceux de plus de 60 ans, chez les patients prenant des corticostéroïdes, et chez les patients ayant subi une transplantation des reins, du cœur ou des poumons. Des facteurs qui peuvent indépendamment augmenter le risque de rupture de tendon incluent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale, et des troubles de tendon antérieur tel que l'arthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture de tendon se sont également produites chez des patients prenant des fluoroquinolones et qui ne présentaient pas les facteurs de risque mentionnés ci-dessus. Une rupture de tendon peut se produire durant ou après le traitement; des cas se produisant plusieurs mois plus tard après la fin du traitement ont été rapportés. Septa-Ciprofloxacine doit être discontinuée si le patient ressent de la douleur, une enflure, de l'inflammation, ou la rupture d'un tendon. Les patients doivent être informés de se reposer dès le premier signe de tendinite ou de rupture du tendon, et de contacter leur professionnel de la santé au sujet de l'utilisation d'un médicament antimicrobien non lié aux quinolones.

La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de maladies du tendon ou de troubles du tendon liés à un traitement antérieur à la quinolone (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Infections au *Streptococcus pneumoniae***

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement d'infections à pneumocoques, en raison d'une efficacité inadéquate contre le *Streptococcus pneumoniae*.

### **PRÉCAUTIONS**

**DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ RAPPORTÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT UNE ADMINISTRATION CONCOMITANTE DE CIPROFLOXACINE ET DE THÉOPHYLLINE.** Ces réactions incluent l'arrêt cardiaque, des convulsions, un état épileptique, et une détresse respiratoire. De graves événements indésirables similaires ont été observés avec l'administration unique de théophylline; toutefois, la possibilité que la ciprofloxacine potentialise ces réactions ne peut être éliminée. Si une utilisation concomitante ne peut être évitée, les concentrations plasmatiques de théophylline doivent être surveillées et un ajustement approprié de la posologie doit être effectué.

Une cristallurie associée à la ciprofloxacine a été rapportée très rarement chez l'humain, car l'urine humaine n'est normalement pas acide. Des cristaux ont été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, provenant habituellement de l'urine alcaline. Les patients recevant de la ciprofloxacine doivent être bien hydratés et l'alcalinité de l'urine doit être évitée. La dose quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée.

La ciprofloxacine a déjà produit des réactions de photosensibilisation. Les patients prenant de la ciprofloxacine doivent éviter l'exposition directe ou excessive aux rayons du soleil ou aux rayons UV. Le traitement doit être discontinué si une photosensibilisation (c'est-à-dire, des réactions semblables aux coups de soleil) se produit.

Une utilisation prolongée de Septa-Ciprofloxacine peut mener à une surcroissance d'organismes non sensibles. Une observation attentive des patients s'avère donc essentielle, et si une surinfection se produit durant le traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

### **Grossesse**

L'innocuité des comprimés de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) durant la grossesse n'a pas encore été établie. Septa-Ciprofloxacine ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, à moins que les bienfaits ne l'emportent sur les risques potentiels encourus par le fœtus (voir **MISES**

**EN GARDE**). Lors d'études chez les animaux, il a été établi que les comprimés de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine ne sont pas toxique pour l'embryon et sont non tératogènes.

### **Femmes qui allaitent**

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. En raison du potentiel d'effets indésirables grave pour les enfants étant allaités par des femmes prenant de la ciprofloxacine, une décision réfléchie doit être prise concernant l'interruption de l'allaitement ou l'interruption de l'administration de Septa-Ciprofloxacine, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques possibles pour l'enfant (voir **MISES EN GARDE**)

### **Utilisation chez les enfants**

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les populations pédiatriques âgées de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les quinolones, incluant la ciprofloxacine, ont causé de l'arthropathie et de l'ostéochondrose chez les jeunes animaux de différentes espèces (voir **MISES EN GARDE, TOXICOLOGIE**).

### **Personnes âgées**

La ciprofloxacine est substantiellement excrétée par les reins, et le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. (Voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**)

### **Insuffisance rénale**

Puisque la ciprofloxacine est éliminée principalement par les reins, le Septa-Ciprofloxacine doit être utilisé avec prudence et à une posologie réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, PHARMACOLOGIE HUMAINE**)

### **Insuffisance hépatique**

Lors d'études préliminaires chez des patients souffrant d'une cirrhose chronique stable, (avec insuffisance hépatique légère à modérée) aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée. La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients souffrant d'insuffisance aiguë et de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique grave) n'a toutefois pas été entièrement élucidée. Une incidence élevée de nausées, de vomissements, de céphalées et de diarrhées a été observée chez cette population de patient (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Capacité à conduire et à utiliser des machines**

Les fluoroquinolones, incluant la ciprofloxacine, peuvent causer une altération de la capacité du patient à conduire ou à utiliser des machines en raison des réactions du système nerveux central. Ceci s'applique particulièrement lorsque ceux-ci sont administrés avec de l'alcool (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Caféine et Autres Dérivés de la Xanthine**

Il a été démontré que la caféine interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Une consommation excessive de caféine doit être évitée.

Lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (expentifylline), des concentrations sériques élevées de ces dérivés de la xanthine ont été rapportées.

#### **Antiarythmiques de Classe IA ou III**

La prudence est de mise lors de l'utilisation de la ciprofloxacine avec des antiarythmiques de classe IA ou III, puisque la ciprofloxacine peut potentialiser l'effet de l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE**).

#### **Clozapine**

Suite à l'administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine durant 7 jours, les concentrations de la clozapine et de n-désméthylclozapie étaient augmentées de 29% et 31%, respectivement (voir **MISES EN GARDE**).

#### **Cyclosporine**

Certaines quinolones, incluant la ciprofloxacine, ont été associées à des augmentations transitoires des taux sériques de créatinine chez des patients recevant la cyclosporine de façon concomitante.

#### **Duloxétine**

Lors d'études cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec de puissants inhibiteurs des isoenzymes CYP450 1A2, tels que la fluvoxamine, peut causer une augmentation de l'aire sous la courbe et du  $C_{max}$  de la duloxétine. Même si aucune donnée Clinique n'est disponible au sujet d'une interaction possible avec la ciprofloxacine, il est possible de s'attendre à des effets similaires lors d'une administration concomitante.

### **Sulfates ferreux**

Les sulfates ferreux administrés par voie orale comme doses thérapeutiques diminuent la biodisponibilité de la ciprofloxacine, également administrée par voie orale. Ainsi, un traitement concomitant est déconseillé.

### **Aliments et produits laitiers**

Même si la ciprofloxacine peut être prise avec des repas qui incluent le lait, une administration simultanée avec des produits laitiers seuls, ou avec des produits enrichis au calcium doit être évitée, puisqu'une diminution de l'absorption est possible. Il est recommandé que la ciprofloxacine soit administrée au moins 2 heures avant ou 2 heures après une prise de calcium (>800 mg). (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

### **Glyburide**

Pour certains cas particuliers, l'administration concomitante de ciprofloxacine et de glyburide peut intensifier l'action de la glyburide (hypoglycémie).

### **Antagonistes de récepteurs Histaminiques H<sub>2</sub>**

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

### **Lidocaïne**

Il a été démontré chez des sujets en santé que l'utilisation concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré des isoenzymes CYP450 1A2, réduit la clairance de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse de 22%. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité systémique de la lidocaïne.

### **Méthotrexate**

Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine, menant à une augmentation potentielle des taux plasmatiques de méthotrexate. Ceci peut augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate. Ainsi, les patients prenant du méthotrexate doivent être surveillés attentivement lorsqu'une administration concomitante de ciprofloxacine est indiquée.

### **Métoclopramide**

La métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (par voie orale), écourtant le délai requis pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

### **Cations polyvalents**

L'administration concomitante de quinolone, incluant la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents tels que les antiacides au magnésium/aluminium, les chélateurs de phosphore polymères tel que le carbonate lanthane, le sucralfate, les comprimés de Videx® (didanosine) tamponnés et pouvant être mâchés, les suppléments minéraux ou les produits contenant du calcium, du fer, ou du zinc, peuvent interférer avec l'absorption de la quinolone, et produire des taux sériques et urinaires considérablement plus faibles que désiré. La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après ces préparations.

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

L'administration concomitante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (fenbufène) avec la quinolone (énoxacin) peut augmenter les risques de stimulation du SNC et de crises convulsives.

### **Probénécide**

Le probénécide bloque la sécrétion tubulaire rénale de la ciprofloxacine et produit une augmentation des taux sériques de ciprofloxacine.

### **Ropinirole**

Lors d'une étude clinique, il a été démontré que l'utilisation concomitante de ropinirole avec de la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, cause des augmentations du



$C_{max}$  et de l'aire sous la courbe de ropinirole de 60 et 84%, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité systémique du ropinirole.

### **Sildénafil**

Le  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe du sildénafil étaient augmentés d'environ deux fois chez des sujets en santé après l'administration d'une dose orale de 500 mg de ciprofloxacine. Ainsi, la prudence est de mise lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine avec du sildénafil, et il est important de tenir compte des risques et des bienfaits.

### **Théophylline**

L'administration conjointe de ciprofloxacine et de théophylline peut mener à une augmentation des taux sériques de théophylline et à une prolongation de sa demi-vie d'élimination. Ceci peut augmenter les risques d'effets indésirables liés à la théophylline. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les taux sériques de théophylline doivent être surveillés et des ajustements de posologie doivent être faits lorsque requis.

### **Tizanidine**

Lors d'une étude clinique chez des sujets en santé, une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (augmentation du  $C_{max}$ : 7 fois, portée: 4 à 21 fois; augmentation de l'aire sous la courbe: 10 fois, portée: 6 à 24 fois) a été observée lorsqu'administré de façon concomitante avec la ciprofloxacine. En plus des augmentations des concentrations sériques, un effet hypotenseur et sédatif était noté. La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine. (Voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE.**)

### **Antagonistes de la Vitamine K**

Une administration combinée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut augmenter les effets anticoagulants. Le risque peut varier selon plusieurs facteurs, dont notamment une infection sous-jacente, l'âge et l'état général du patient rendant la contribution de la ciprofloxacine difficile à évaluer. L'INR doit être mesuré fréquemment durant et suite à l'administration combinée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K. (ex. : warfarine et acénocoumarol).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les comprimés de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) sont généralement bien tolérés. Lors d'études cliniques mondiales (1991), 16 580 traitements de ciprofloxacine ont été évalués pour vérifier l'innocuité du médicament.

L'incidence des effets indésirables était de 8.0%. Chez les patients enrôlés dans des essais cliniques et traités par voie orale, les effets indésirables les plus souvent rapportés (et possiblement associés au médicament) étaient : nausée (1.3%), et diarrhée (1.0%).

**Les effets possibles et probablement associés au médicament se produisant à une fréquence de moins de 1% lors d'un traitement à la ciprofloxacine par voie orale, durant des essais cliniques et une vigilance post-commercialisation, étaient les suivants :**

**Corps entier:** douleur dorsale, douleur thoracique, douleur, douleur des extrémités, candidose.

**Système cardiovasculaire:** palpitations, phlébite, tachycardie, thrombophlébite. Les effets suivants ont rarement été signalés ( $\geq 0.01\%$   $< 0.1\%$ ): hypotension. Les effets suivants ont très rarement été signalés ( $< 0.01\%$ ): angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, trouble vasculaire cérébral, anomalies de l'électrocardiogramme, bouffées vasomotrices, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur thoracique sous-sternale, syncope (évanouissement), vasodilatation.

**Système digestif:** douleur abdominale, anorexie, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, abdomen gonflé, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, test de la fonction hépatique anormal. Les effets suivants ont rarement été signalés: candidose (orale), ictère choléstatique et colite pseudomembraneuse. Les effets suivants ont très rarement été signalés: constipation, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hépatomégalie, occlusion intestinale, augmentation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse grave avec décès possible, mélaena, pancréatite, ténésme, décoloration dentaire, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

**Système sanguin et lymphatique :** agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopénie, leucocytopénie, leucocytose, pancytopenie. Les effets suivants ont très rarement été signalés: altération des taux de prothrombine, anémie hémolytique, dépression de la moelle

(constituant un danger de mort) pancytopénie (constituant un danger de mort), thrombocytopénie, thrombocytose.

**Hypersensibilité:** éruptions cutanées. Les effets suivants ont rarement été signalés: réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes incluant œdème du visage, vasculaire et du larynx, fièvre médicamenteuse, phlyctènes hémorragiques et petits nodules (papules) avec formation de croûte indiquant une implication vasculaire (vascularite), hépatite; néphrite interstitielle, pétéchies, prurit, réaction de type maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (constituant un possible danger de mort). Les effets suivants ont très rarement été signalés: choc (anaphylaxie grave), prurit, érythème multiforme (mineur), érythème nodosum, troubles hépatiques majeurs incluant la nécrose hépatique (progressant rarement vers une insuffisance hépatique mortelle), nécrose de l'épiderme (syndrome de Lyell, potentiellement mortel).

**Troubles métaboliques et nutritionnels:** augmentation de la créatinine. Les effets suivants ont rarement été signalés: œdème (visage) et hyperglycémie.

**Système locomoteur:** Les effets suivants ont rarement été signalés chez les patients de tous les âges: douleur, arthralgie (douleur des articulations), trouble des articulations (inflammation des articulations), douleur aux extrémités, rupture complète ou partielle d'un tendon (épaule, main ou tendon d'Achilles), tendinite (principalement achillo-tendinite), myalgie (douleur musculaire). Les effets suivants ont très rarement été signalés: myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave). (Voir MISES EN GARDE).

**Système nerveux:** agitation, confusion, convulsion, étourdissements, hallucinations, céphalées, hyperesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les effets suivants ont rarement été signalés: paresthésie. Les effets suivants ont très rarement été signalés: rêves anormaux (cauchemars), anxiété, apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, augmentation de la pression intracrânienne, méningite, migraine, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, convulsions épileptiques, démarche anormale (instable), psychose, hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions se sont produites suite à la première administration de ciprofloxacine. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être discontinuée et le médecin doit immédiatement être informé.

**Autre:** Les effets suivants ont rarement été signalés: asthénie (sensation de faiblesse ou de fatigue généralisée), mort.

**Système respiratoire:** dyspnée. Les effets suivants ont très rarement été signalés: hoquet, hyperventilation, augmentation de la toux, œdème du larynx, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, altération de la voix.

**Peau et phanères:** prurit, éruptions cutanées, éruptions maculo-papulaires. Les effets suivants ont rarement été signalés: photosensibilité. Les effets suivants ont très rarement été signalés: alopecie, œdème angioneurotique, éruption fixe, dermatite photosensible, pétéchies, urticaire.

**Organes sensoriels:** vision anormale (troubles visuels), perversion du goût, acouphènes. Les effets suivants ont rarement été signalés: surdité transitoire (particulièrement lorsqu'exposé à des hautes fréquences), perte gustative (altération du goût). Les effets suivants ont très rarement été signalés: chromatopsie, daltonisme, conjonctivite, taie, diplopie, douleur otalgique, douleur oculaire, parosmie (altération de l'odorat), anosmie (généralement réversible suivant l'interruption).

**Système génital et urinaire:** albuminurie, hématurie. Les effets suivants ont rarement été signalés: fonction rénale anormale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

**Valeurs des épreuves en laboratoire:** augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation du SGPT, augmentation du SGOT, augmentation de l'azote uréique sanguine, augmentation des paramètres de la cholestase, augmentation du Gamma - GT, augmentation du déshydrogénase lactique, augmentation de l'ANP, augmentation des transaminases, diminution de l'albuminurie, de la bilirubinémie, diminution de la clairance de la créatinine, augmentation du taux de sédimentation, hypercholestémie et hyperuricémie. Les effets suivants ont rarement été signalés: acidose, augmentation de l'amylase, cristallurie, anomalies électrolytiques, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, augmentation de la lipase.

La plupart des effets indésirables signalés étaient décrits comme étant légers à modérés.

Les effets indésirables suivants, énumérés en ordre alphabétique, peu importe l'incidence ou la relation avec le médicament, ont été signalés lors d'essais cliniques et après la commercialisation du

produit chez des patients ayant reçu de la ciprofloxacine (incluant toutes les formules, toutes les posologies, toutes les durées et toutes les indications) : arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhées associées à la *C. difficile*, candidurie, murmure cardiaque, arrêt cardio-pulmonaire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (conjonctives, mains, lèvres, extrémités des membres inférieurs, cou), épistaxis, dermatite exfoliative, fièvre, saignements gastro-intestinaux, goute, gynécomastie, perte d'audition, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, rigidité des articulations, sensation de tête légère, lymphadénopathie, réaction manique, myoclonie, nystagmus, douleur (bras, seins, épigastrique, pied, mâchoire, cou, muqueuses buccales), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, effusion pleurale, polyneuropathie, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, prolongation de l'intervalle QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, assoupissement des sens, saignement urétral, miction (fréquente), ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, diminution de l'acuité visuelle et troubles visuels (éclairs, modification de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Dans l'éventualité d'un surdosage aigu et excessif par voie orale, une toxicité rénale réversible, de l'arthralgie, des myalgies et des symptômes du SNC ont été signalés. Ainsi, en plus des mesures d'urgence de routine, il est recommandé de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides qui contiennent du magnésium ou du calcium, lesquels réduisent l'absorption de la ciprofloxacine, et de maintenir une hydratation adéquate. Selon l'information obtenue des sujets souffrant d'insuffisance rénale chronique, seule une petite quantité de ciprofloxacine (< 10%) est éliminée du corps après une hémodialyse ou une dialyse du péritoine. L'administration de charbon activé dès que possible après le surdosage par voie orale peut empêcher une augmentation de l'exposition systémique de ciprofloxacine.

Pour le traitement d'un surdosage suspecté, contactez votre Centre Antipoison régional
--

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La détermination de la posologie pour tout patient particulier doit tenir compte de la sévérité et de la nature de l'infection, de la susceptibilité de l'organisme en cause, de l'intégrité des mécanismes de défense du patient, et de l'état de la fonction rénale.

Septa-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) peut être pris avant ou après les repas. L'absorption est plus rapide avec un estomac vide. Les patients doivent être informés de boire beaucoup de liquides et d'éviter les produits laitiers ou les antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise d'antiacides et de suppléments minéraux qui contiennent du magnésium ou de l'aluminium, ainsi que le sucralfate, les comprimés Videx<sup>®</sup> (didanosine) tamponnés ou pouvant être mâchés, des cations métalliques tels que le fer et les préparations de multi-vitamines contenant du zinc. (Voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**)

Même si Septa-Ciprofloxacine peut être pris avec des repas qui incluent du lait, l'administration avec des produits laitiers seuls, ou avec des produits enrichis de calcium doit être évitée, puisqu'une diminution de l'absorption est possible. Il est recommandé que Septa-Ciprofloxacine soit administré au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de calcium (>800 mg). (Voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**)

### **Adultes**

Les posologies recommandées de Septa-Ciprofloxacine sont:

**Tableau 1: Posologies Recommandée pour la Ciprofloxacine par Voie Orale**

<b>Emplacement d'Infection</b>	<b>Type/Sévérité</b>	<b>Dose Unitaire</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Dose Quotidienne</b>
Voies Urinaires	Légère/Modérée	250 mg	q 12h	500 mg
	Grave/Complicquée	500 mg	q 12h	1000 mg
Prostatite Bactérienne Chronique	Asymptomatique/Légère/Modérée	500 mg	q 12h	1000 mg
Voies Respiratoires Os & Articulations Peau & Tissus Mous	Légère/Modérée	500 mg	q 12h	1000 mg
	Grave*/Complicquée	750 mg	q 12h	1500 mg
Diarrhée Infectieuse	Légère Modérée/Grave	500 mg	q 12h	1000 mg
Gonorrhée Urogénitale et Extragénitale	Non compliquée	500 mg	Une fois	500 mg
Fièvre Typhoïde	Légère/Modérée	500 mg	q 12h	1000 mg
Méningite Neisseria Colonisation du Nasopharynx	État Porteur	750 mg	Une fois	750 mg
Sinusite Aiguë	Modérée	500 mg	q12h	1000 mg

\* ex.: pneumonie, ostéomyélite acquises à l'hôpital

Selon la gravité des infections, ainsi que les réponses bactériologiques cliniques, la période moyenne de traitement doit être d'environ 7 à 14 jours. Généralement, le traitement doit durer 3 jours après la disparition des symptômes cliniques ou jusqu'à ce que les prélèvements soient stériles. Les patients souffrant d'ostéomyélite peuvent avoir besoin d'un traitement d'un minimum de 6 à 8 semaines, pouvant parfois aller jusqu'à 3 mois. Pour les cystites aiguës chez les femmes, un traitement de 3 à 5 jours peut être suffisant. Pour les cas de diarrhées infectieuses, un traitement de 5 jours peut être suffisant. La fièvre typhoïde doit être traitée durant 14 jours. Les cas de sinusites aiguës doivent être traités durant 10 jours avec 500 mg q 12 heures. La prostatite bactérienne chronique doit être traitée durant 28 jours avec 500 mg q 12 heures.

### **Altération de la fonction rénale**

La ciprofloxacine est éliminée par la sécrétion rénale. Toutefois, le médicament est également métabolisé et partiellement éliminé par le biais du système biliaire du foie et par les intestins (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**). Cette route alternative de l'élimination du médicament semble compenser une réduction de l'excrétion rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Par contre, une certaine modification de la posologie est recommandée, surtout chez les patients souffrant d'une altération de la fonction rénale sévère. Le tableau suivant présente des directives pour l'ajustement de la posologie. Toutefois, la surveillance des taux sériques offre la meilleure base pour

l'ajustement de la posologie.

**Tableau 2: Dose Quotidienne Orale Maximale avec la Clairance de la Créatinine ou la Créatinine Sérique Indiquée**

Clairance de la Créatinine mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Dose Quotidienne Orale Maximale	Concentration Sérique de Créatinine mg/100mL
31-60	1000mg	1.4-1.9
≤30	500mg	≥2.0

La dose quotidienne maximale ne doit pas être dépassée lorsque la clairance de la créatinine ou la créatinine sérique est située dans les portées indiquées.

### ***Hémodialyse***

Seule une petite quantité de ciprofloxacine (<10%) est éliminée du corps suite à une hémodialyse ou une dialyse du péritoine. Pour les patients sous hémodialyse, veuillez suivre les recommandations posologiques, telles que définies dans le Tableau 2. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après celle-ci.

Seulement lorsque les concentrations sériques de créatinine sont disponibles, la formule suivant (basée sur le sexe, le poids et l'âge du patient) peut être utilisée pour convertir cette valeur en clairance de la créatinine. La créatinine sérique doit représenter un état d'équilibre de la fonction rénale :

Clairance de la Créatinine mL/sec =

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

Femmes: 0.85 x la valeur précédente

En 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 valeur précédente

### **Altération de la fonction hépatique**

Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé.

### **Utilisation pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) chez les individus âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Septa-Ciprofloxacine ne doit pas être administré aux patients pédiatriques et aux adolescents. (Voir **MISES EN GARDE**)



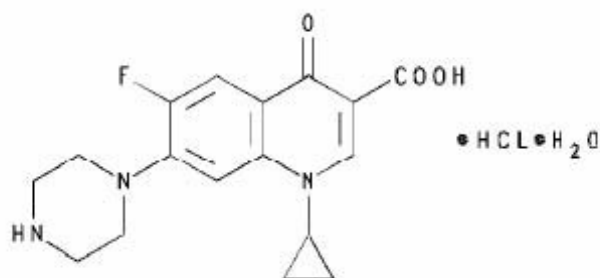
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

**Dénomination commune:** Chlorhydrate de ciprofloxacine

**Nom Chimique:** 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-pipérazinyl)-3  
Chlorhydrate d'acide quinolinecarboxylique monohydrate

### Formule développée:



**Formule moléculaire:**  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3 \text{ HCl H}_2\text{O}$

**Poids moléculaire:** 385.8

**Description:** Le chlorhydrate de ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune pâle. Elle est légèrement soluble dans l'eau. Sa solubilité chez les tamponnés aqueux de pH 7.4 à 21°C est 0.19 g/L, alors que la solubilité est considérablement plus élevée à un pH acide ou légèrement alcalin. À 140°C l'eau de cristallisation est perdue. À 307°C une décomposition se produit. Le pH du chlorhydrate de ciprofloxacine se situe entre 3 et 4.5 dans une solution (1 dans 40). Le  $\text{pK}_{a1}$  est 6.5 et le  $\text{pK}_{a2}$  est 8.9 déterminé en utilisant une solution  $3 \times 10^{-4}$  M de 25°C.

## **COMPOSITION**

### **Comprimés**

Chlorhydrate de ciprofloxacine, Cellulose Microcristalline, Amidon de maïs, Silice anhydre Colloïdale, Crospovidone, Amidon pré gélatinisé, Talc purifié, Stéarate de magnésium, Hyproméllose, Glycol Polyéthylène et Dioxyde de titane.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION**

**Comprimés:** Conservez à une température ambiante 15°- 30°C dans un endroit sec.

### **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Comprimés de Septa-Ciprofloxacine 250 mg: Blancs à blanchâtres, ronds, biconvexes, recouverts d'une pellicule, portant l'inscription '250' d'un côté et un trait de l'autre côté. Flacons de 50 et 1000 comprimés et plaquette de 10 comprimés.

Comprimés de Septa-Ciprofloxacine 500 mg: Blancs à blanchâtres, ronds, biconvexes, recouverts d'une pellicule, portant l'inscription '500' d'un côté et un trait de l'autre côté. Flacons de 50 et 1000 comprimés et plaquette de 10 comprimés

Comprimés de Septa-Ciprofloxacine 750 mg: Blancs à blanchâtre, sous forme de capsules, biconvexes, recouverts d'une pellicule et portant l'inscription '750' d'un côté. Flacons de 50 et 1000 comprimés et plaquette de 10 comprimés.

## **MICROBIOLOGIE**

### **Mécanisme d'Action**

L'action bactéricide de la ciprofloxacine provient d'une inhibition des enzymes topoisomérase II (AND gyrase) et topoisomérase IV, lesquels sont requis pour la réplication, la transcription, la réparation, et la recombinaison de l'ADN bactéricide.

### **Résistance médicamenteuse**

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, incluant la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, céphalosporines, aminoglycosides, macrolides, et tétracyclines; ainsi, les microorganismes résistants à ces classes de médicament peuvent être sensibles à la ciprofloxacine et autres fluoroquinolones. Il n'y a aucune résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres classes d'antimicrobiens. La résistance *in vitro* de la ciprofloxacine se développe lentement par des mutations multiples.

La résistance à la ciprofloxacine causée par des mutations spontanées se produit à une fréquence générale située entre  $<10^{-9}$  to  $1 \times 10^{-6}$ .

### **Activité *in vitro* et *in vivo***

La ciprofloxacine possède une activité *in vitro* contre la grande variété de microorganismes gram-positifs et gram-négatifs. La ciprofloxacine est légèrement moins active lorsque testée dans un pH acide. La taille des inoculum a peu d'effet lorsque testée *in vitro*. La concentration bactéricide minimale (CBM) ne dépasse généralement pas la concentration inhibitoire minimale (CIM) par un facteur supérieur à 2. La ciprofloxacine est active contre la plupart des souches de microorganismes suivants, à la fois pour les infections *in vitro* et les infections cliniques:

### **Microorganismes aérobiques gram-positifs**

*Enterococcus faecalis* (Plusieurs souches sont seulement modérément sensibles.)

*Staphylococcus aureus* (Souches sensible à la méthycilline seulement)

*Staphylococcus epidermidis* (Souches sensible à la méthycilline seulement)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

### **Microorganismes aérobiques gram-négatifs**

*Campylobacter jejuni* *Proteus mirabilis*

*Citrobacter diversus* *Proteus vulgaris*

*Citrobacter freundii* *Providencia rettgeri*

*Enterobacter cloacae* *Providencia stuartii*

*Escherichia coli* *Pseudomonas aeruginosa*

*Haemophilus influenzae* *Salmonella typhi*

*Haemophilus parainfluenzae* *Serratia marcescens*  
*Klebsiella pneumoniae* *Shigella boydii*  
*Moraxella catarrhalis* *Shigella dysenteriae*  
*Morganella morganii* *Shigella flexneri*  
*Neisseria gonorrhoeae* *Shigella sonnei*

Les données *in vitro* suivantes sont disponibles, **mais leur signification clinique est inconnue.**

La ciprofloxacine présente des concentrations inhibitrices *in vitro* minimales (CIM) de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥90%) des souches des microorganismes suivants : toutefois, l'innocuité et l'efficacité lors du traitement clinique d'une infection à ces microorganismes n'ont pas été établies lors d'essais cliniques adéquats et bien contrôlés.

### **Microorganismes aérobiques gram-positifs**

*Staphylococcus haemolyticus*  
*Staphylococcus hominis*

### **Microorganisme aérobiques gram-négatifs**

*Acetivobacter iwoffii* *Salmonella enteritidis*  
*Aeromonas hydrophila* *Vibrio cholerae*  
*Edwardsiella tarda* *Vibrio parahaemolyticus*  
*Enterobacter aerogenes* *Vibrio vulnificus*  
*Legionella pneumophila* *Yersinia enterocolitica*  
*Pasteurella multocida*

La plupart des souches de *Burkholderia cepacia* et certaines souches de *Stenotrophomonas maltophilia* sont résistantes à la ciprofloxacine, comme le sont la plupart des bactéries anaérobiques, incluant le *Bacteroides fragilis* et le *Clostridium difficile*.

### **Tests de sensibilité**

**Techniques de dilution:** Des méthodes quantitatives sont utilisées pour déterminer les concentration inhibitrices antimicrobiennes minimales (CIM). Ces CIM procurent un estimé de la sensibilité de la bactérie aux composées antimicrobiens. Le CIM doit être déterminé en utilisant une procédure normalisée. Les procédures normalisées sont basées sur une méthode de dilution (8) (les deux ou agar) ou équivalentes aux concentrations d'inoculum standardisées et aux concentrations de poudre de ciprofloxacine standardisées. Les valeurs CIM doivent être interprétées selon le critère indiqué dans le **Tableau 3**.

**Techniques de diffusion:** Des méthodes quantitatives qui nécessitent des mesures des diamètres de zone procurent également un estimé reproductible de la sensibilité de la bactérie aux composés antimicrobiens. Une de ces procédures standardisée (9) nécessite l'utilisation de concentrations

d'inoculum standardisées. Cette procédure utilise des disques en papier imprégnés de 5 µg de ciprofloxacine pour tester la sensibilité des microorganismes à la ciprofloxacine.

Des rapports du laboratoire indiquant des résultats d'un test de sensibilité de 5 µg ciprofloxacine à l'aide d'un disque unique standardisé doivent être interprétés selon les critères indiqués dans le **Tableau 3**.

L'interprétation implique la corrélation d'un diamètre obtenu dans le test du disque avec le CIM de la ciprofloxacine.

<b>Tableau 3: Critères Interprétatifs de la Sensibilité pour la Ciprofloxacine</b>						
<b>Espèce</b>	<b>MIC (µg/mL)</b>			<b>Diamètre de la Zone (mm)</b>		
	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>	<b>S</b>	<b>I</b>	<b>R</b>
Entérobactériacées	≤1	2	≥4	≥21	16-20	≤15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤1	2	≥4	≥21	16-20	≤15
Espèces <i>Staphylococcus</i> sensibles à la méthycilline	≤1	2	≥4	≥21	16-20	≤15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤1	2	≥4	≥21	16-20	≤15
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤1 <sup>a</sup>	g	g	≥21 <sup>b</sup>	g	g
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤1 <sup>a</sup>	g	g	≥21 <sup>b</sup>	g	g
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤1 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	≥4 <sup>c</sup>	≥21 <sup>d</sup>	16-20 <sup>d</sup>	≤15 <sup>d</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0.06 <sup>e</sup>	0.12 – 0.5 <sup>e</sup>	≥1 <sup>e</sup>	≥41 <sup>f</sup>	28-40 <sup>f</sup>	≤27 <sup>f</sup>

Abréviations: I = Intermédiaire; CIM = concentration inhibitrice minimale; µg = microgramme; mL = millilitre; mm = millimètre; R = Résistant; S = Sensible

a Ce standard d'interprétation s'applique uniquement aux tests de sensibilité par micro-dilution avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* en utilisant le Médium de Test *Haemophilus* Test (HTM). (8)

b Ce diamètre de zone standard s'applique uniquement aux tests avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* en utilisant le Médium de Test *Haemophilus* (HTM). (9)

c Ces standards d'interprétation s'appliquent seulement aux tests de sensibilité par micro-dilution avec streptococcie en utilisant un bouillon de culture ajusté au cation de Mueller-Hinton avec 2-5% de sang équin lysé.

d Ces standards de diamètre de zone s'appliquent uniquement aux tests effectués pour le streptococcie en utilisant un agar Mueller- Hinton enrichi de 5% de sang de mouton infusé dans 5% CO<sub>2</sub>.

e Ce standard d'interprétation s'applique uniquement au test de dilution agar avec une base agar GC et 1% un supplément de croissance défini.

f Ce diamètre de zone standard s'applique uniquement aux tests de diffusion avec disque avec une base agar GC et 1% de supplément de croissance défini.

g L'absence actuelle de données sur les souches résistantes sous-entend définir tout résultat autre que "Sensible". Les souches procurant des résultats CIM suggérant une catégorie "non-sensible" doivent être soumises à un laboratoire de référence pour des tests additionnels.

Un rapport "Susceptible" indique que le pathogène pourrait être susceptible d'être inhibé si le

compose antimicrobien du sang atteint les concentrations normalement atteignables. Un rapport “Intermédiaire” indique que le résultat doit être considéré comme étant équivoque, et, si le microorganisme n’est pas entièrement sensible à des médicaments alternatifs possibles, le test doit être répété. Cette catégorie implique une possible applicabilité clinique dans les sites du corps où le médicament se trouve physiologiquement concentré, ou dans des situations où une posologie élevée de médicament peut être utilisée. Cette catégorie procure également une zone tampon qui empêche les petits facteurs techniques non contrôlés de causer des différences majeures dans l’interprétation. Un rapport “Résistant” indique que le pathogène ne peut être inhibé si le compose antimicrobien dans le sang atteint les concentrations normalement atteignables; un autre traitement doit être sélectionné.

- **Contrôle de la qualité:** Des procédures de tests de sensibilité standardisées nécessitent l’utilisation de microorganismes contrôlés en laboratoire pour contrôler les aspects techniques des procédures de laboratoire. Pour la technique de dilution, une poudre de ciprofloxacine standard doit fournir des valeurs CIM selon les critères indiqués dans le **Tableau 4**. Pour la technique de diffusion, le disque de ciprofloxacine de 5 µg doit fournir les diamètres de zone indiqués dans le **Tableau 4**.

<b>Tableau 4: Contrôle de la Qualité pour les Tests de Sensibilité</b>		
<b>Souches</b>	<b>Portée CIM (µg/mL)</b>	<b>Diamètre de zone (mm)</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0.25 – 2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.004 - 0.015	30 – 40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0.004 - 0.03 <sup>a</sup>	34 – 42 <sup>d</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0.25 – 1	25 – 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.12 – 0.5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	22 – 30
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	0.001 – 0.008 <sup>b</sup>	48 – 58 <sup>e</sup>
<i>C. jejuni</i> ATCC 33560	0.06 – 0.25 and 0.03 – 0.12 <sup>c</sup>	-

Abréviations: ATCC = American Type Culture Collection; CIM = concentration inhibitrice minimale;  $\mu\text{g}$  = microgramme; mL = millilitre; mm = millimètre

- a La portée du contrôle de la qualité s'applique uniquement à *H. influenzae* ATCC 49247 testé par un bouillon de culture avec micro-dilution en utilisant le Médium de Test *Haemophilus* Test Medium (HTM). (8)
- b *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 testé par une procédure de dilution agar en utilisant l'agar GC et 1% de supplément de croissance défini dans un environnement de 5%  $\text{CO}_2$  à 35-37°C pour 20-24 heures. (9)
- c *C. jejuni* ATCC 33560 testé par micro-dilution d'un bouillon de culture en utilisant un bouillon de culture de Mueller ajusté au cation dans 2.5-5% de sang équin lysé dans un environnement micro-aérophilique à 36-37°C pour 48 heures et pour 42°C à 24 heures, respectivement.
- d Ces limites de contrôle de la qualité s'appliquent uniquement au test *H. influenzae* ATCC 49247 en utilisant un Médium de Test *Haemophilus* (HTM). (9)
- e Ces limites de contrôle de la qualité s'appliquent uniquement aux tests conduits avec *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 effectués par diffusion de disque en utilisant l'agar GC et 1% de supplément de croissance défini.

## **PHARMACOLOGIE**

### **PHARMACOLOGIE ANIMALE**

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

La ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à 9 chiens anesthésiés (initialement avec du thiopental sodique à 25 mg/kg par voie intraveineuse, suivi par une perfusion continue d'un mélange de fentanyl 0.04 mg/kg/h et de déhydrobenzpéridol 0.25 mg/kg/h) à une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg. Le traitement à la ciprofloxacine a produit des modifications circulatoires similaires à celles causées par la libération d'histamine. Des réductions de la tension artérielle, des flux cardiaques et des augmentation des taux de pression maximale dans le ventricule gauche ( $dp/dt_{max}$ ), et une augmentation de la fréquence cardiaque ont été observés. L'effet de la libération d'histamine a été contré par une administration simultanée par voie intraveineuse de 0.01 mg/kg de maléate de pyriline. Aucun signe de libération d'histamine n'a été observé chez les animaux conscients.

Des expériences in vitro sur les mastocytes des rats isolés ont également indiqué que la ciprofloxacine à des concentrations de 0.1 to 100 mg/L possède des propriétés de libération d'histamine.

#### **Effets broncho dilatatoires**

La ciprofloxacine a été testée sur la trachée de cobayes isolés à ces concentration de 0.0001 à 10 mg/L. Elle a produit une relaxation liée à la dose (petite mais significative, des muscles lisses des voies respiratoires. À ces doses, elle n'a toutefois aucun effet sur la leucotriène D4 et les contractions induites par l'histamine.

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

La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 groupes de 1 chat chacun sous anesthésie au chloralose d'uréthane à des doses de 0, 10, 20, et 100 mg/kg. Aucun effet n'a été observé sur la transmission neuromusculaire ou la tension artérielle.

#### **Effets Gastro-intestinaux**



La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 groupes de 20 souris chacun à des doses de 0, 10, 30, et 100 mg/kg, 40 minutes avant une suspension au charbon de 15%. Aucun effet n'a été observé sur le temps du transit intestinal du charbon. Lorsqu'administrée à 3 groupes de 20 rats chacun à des doses de 0, 30 ou 100 mg/kg, aucune lésion gastrique n'a été observée lors du sacrifice des animaux après 5 heures.

Lorsqu'administrée par voie intra-duodénale à 3 groupes de 8 rats chacun à des doses de 0, 10, et 100 mg/kg, aucune augmentation de la sécrétion d'acide gastrique basale n'a été observée lors de la perfusion de l'estomac.

### **Effets sur la Glycémie et les Triglycérides sériques**

Quatre groupes de six rats obèses ont reçu des injections par voie intraveineuse de 0, 3, 10, et 30 mg/kg respectivement. Une augmentation (légère mais significative) des concentrations glycémiques 60 minutes et 240 minutes après l'administration de la dose ont été observées chez les groupes de 3 et 10 mg/kg, mais aucune augmentation ne s'est produite chez le groupe de 30 mg/kg comparativement au groupe de témoins.

À 60 minutes après la dose, les concentrations sériques de triglycéride étaient légèrement, mais significativement, réduites chez les trois groupes. Cet effet n'est pas lié à la dose. À 120 minutes, la concentration était légèrement élevée chez le groupe de 30 mg/kg.

## **PHARMACOLOGIE**

## **HUMAINE**

### **Pharmacocinétique**

La biodisponibilité relative de la ciprofloxacine par voie orale, donnée sous forme de comprimé, se situe entre 70 et 80 pourcent comparativement à une dose équivalente de ciprofloxacine par voie intraveineuse.

Suite à l'administration par voie orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg, et 750 mg de ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) chez 3 groupes de volontaires mâles en santé (âge:  $22.8 \pm 3.5$  ans, poids:  $68.5 \pm 9.4$  kg), la ciprofloxacine a été absorbée rapidement et largement par le tractus gastro-intestinal.

Les concentrations sériques maximales ( $C_{max}$ ) ont augmenté selon la dose et ont été atteintes 1 à 2 heures après l'administration par voie orale. Les zones totales sous les courbes de concentration sérique selon le temps étaient également augmentées proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes après 12 heures suivant l'administration de 250 mg, 500 mg, ou 750 mg étaient de 0.1, 0.2, et 0.4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sériques ( $t_{1/2}$ ) se situaient entre 4 et 6 heures. (Voir [Tableau 5](#) et [Figure 1](#).)

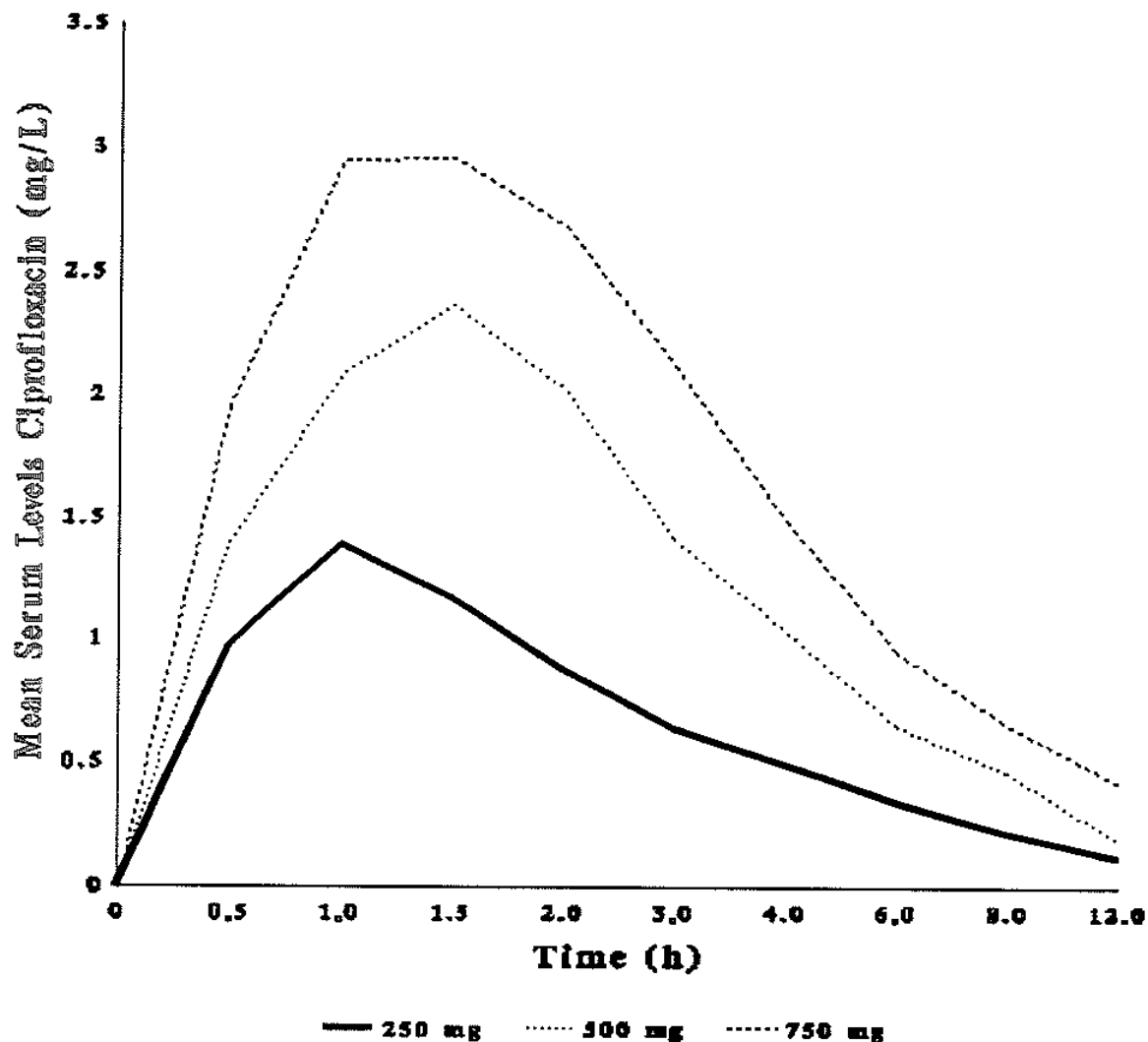
**Tableau 5: Paramètres pharmacocinétiques suivant une Dose Unique par Voie Orale de Comprimés de Ciprofloxacine chez des Sujets en Santé**

<b>Volontaires</b>	<b>Dose</b>	<b>250 mg</b>	<b>500 mg</b>	<b>750 mg</b>
	$C_{max}$ (mg/L)	1.42	2.60	3.41
	$t_{1/2}$ (h)	4.19	4.87	5.34
	AUC <sub>0-∞</sub> (mg•h/L)	5.43	10.60	15.03
	$t_{max}$ (h)	1.11	1.11	1.56

Des valeurs similaires ont été obtenues suivant l'administration par voie orale de multiples doses à chaque 12 heures durant 7 jours. (Voir [Tableau 6](#)).

**Tableau 6: Paramètres pharmacocinétiques moyens de la Ciprofloxacine à l'état d'équilibre chez des Volontaires en santé**

<b>Traitement</b>	<b>AUC<sub>0-12h</sub> (mg•h/L)</b>	<b>C<sub>max</sub> (mg/L)</b>	<b>t<sub>max</sub> (h)</b>
Ciprofloxacine 500 mg PO q12h	13.7	2.97	1.23



Tablets

**Figure 1: Mean Ciprofloxacin Serum Concentration After Single Oral Doses**

250 mg dose	24.20 (±20.22)	20.17 (±11.10)	22.04 (±0.17)	0.70 (±4.22)
500 mg dose	64.51 (±25.06)	47.37 (±15.65)	39.54 (±11.17)	15.52 (±5.39)
750 mg dose	68.90 (±41.85)	72.43 (±33.13)	61.07 (±21.68)	28.11 (±7.64)

Suivant l'administration par voie intraveineuse d'une dose unique de 107 mg de ciprofloxacine 14C à six volontaires males en santé (âge:  $23.7 \pm 1.89$  ans, poids:  $80.2 \pm 3.45$  kg), 15% de la forme inchangée de ciprofloxacine a été récupérée dans les fèces, suggérant que l'extraction hépatique et l'excrétion biliaire est une voie de clairance extra-rénale de la ciprofloxacine.

Une évidence directe de l'excrétion biliaire de la ciprofloxacine a été obtenue chez 12 patients (âge 28-58) par une sonde en T. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été observée 4 heures après la dose unique par voie orale de 500 mg de ciprofloxacine.

## FACTEURS INFLUENÇANT LA

## PHARMACOCINÉTIQUE

### Âge (Personnes âgées)

Chez 4 hommes et 6 femmes, (âge:  $67 \pm 4$  ans, poids:  $65 \pm 6$  kg) ayant une fonction rénale normale pour leur âge, et ayant reçu une dose unique par voie orale de 250 mg, les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les zones sous les courbes de concentrations sériques de temps étaient significativement plus élevées que chez 10 jeunes volontaires mâles (âge:  $24 \pm 3$  ans, poids:  $72 \pm 9$  kg). Le temps des concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination générale et la récupération urinaire de la ciprofloxacine étaient similaires chez les deux groupes d'âge.

**Tableau 8: Comparaison des Paramètres Pharmacocinétiques Entre des Personnes Âgées en Santé et des Jeunes en Santé**  
**Volontaires suivant l'Administration Orale d'un Comprimé Unique de 250 mg**

Paramètre	Volontaires Âgés (Moyenne $\pm$ S.D.)	Volontaires Jeunes (Moyenne $\pm$ S.D.)
$C_{\max}$ (mg/L)	$1.8 \pm 0.5$	$1.3 \pm 0.4$
$t_{\max}$ (h)	$1.2 \pm 0.3$	$1.2 \pm 0.1$
$t_{1/2}$ (h)	$3.7 \pm 0.9$	$3.3 \pm 0.6$
Total AUC (mg•h/L)	$7.25 \pm 2.45$	$5.29 \pm 1.21$
% de la Récupération Urinaire de la Dose Après 24 heures	43	43

### Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est principalement éliminée par l'excrétion rénale. Toutefois, le médicament est également métabolisé et partiellement éliminé par le système biliaire du foie et par l'intestin. Cette route de clairance alternative semble compenser pour l'excrétion rénale réduite des patients souffrant d'insuffisance rénale. Néanmoins, certaines modifications de la posologie sont recommandées, particulièrement chez les patients souffrant de troubles rénaux graves.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine suivant une dose unique par voie orale de 250 mg chez 6 patients (5 hommes, 1 femme, âge:  $51 \pm 9$  ans) ayant une fonction rénale normale (voir Groupe I, **Tableau 9**) était comparée à 6 patients (3 hommes, 3 femmes, âge:  $63 \pm 6$  ans) souffrant d'insuffisance rénale (voir Groupe II, **Tableau 9**) et à 5 patients (2 hommes, 3 femmes, âge:  $63 \pm 6$  ans) souffrant d'une insuffisance rénale de dernier stade, traités par hémodialyse (voir Groupe III, **Tableau 9**). Les patients souffrant d'insuffisance rénale présentaient une augmentation significative de l'aire sous la courbe, des demi-vies d'éliminations prolongées (environ 2 fois), et une réduction des clairances rénales.

L'hémodialyse a produit une réduction minimale des taux plasmatiques. Des concentrations dialysées, il peut être estimé que moins de 2% de la dose a été éliminée par la dialyse durant une période de 4 heures, ce qui est moins que la quantité perdue dans l'urine sur une période de 24 heures chez les patients du Groupe II (voir **Tableau 9**).

**Tableau 9: Paramètres Pharmacocinétiques Moyens pour la Ciprofloxacine suivant l'Administration d'un Comprimé Unique de 250 mg par Voie Orale chez des Volontaires en Santé et chez des Patients Souffrant d'Insuffisance Rénale**

Group	Clairance de la Créatinine (mL/s/1.73 m <sup>2</sup> ) (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Paramètre					
		C (mg/L)	t (h)	Half-Life (h)	Total AUC (mg•h/mL)	Renal Clearance (mL/min)	% Dose Urinary Recovery (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	End-Stage Renal Failure Treated by Hemodialysis	2.07 (± 0.23)	1.6 (± 0.2)	5.8 (± 0.9)	15.87 (± 2.0)		

## **Insuffisance hépatique**

Lors d'études chez des patients atteints de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère à modérée) aucune modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observée. Lors d'une étude, 7 patients atteints de cirrhose et des volontaires en santé ont reçu des comprimés de 750 mg ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) à chaque 12 heures pour un total de neuf doses, suivies par une élimination d'une semaine et d'une perfusion de 30 minutes de 200 mg de ciprofloxacine par voie intraveineuse; aucune différence dans la pharmacocinétique n'a été observée entre les patients atteints de cirrhose chronique stable (avec insuffisance légère à modérée) et les volontaires en santé.

## **Nourriture**

L'administration de ciprofloxacine avec des aliments a retardé l'absorption, tel de que démontré par une augmentation des concentrations maximales en temps d'environ 50%, mais n'a pas causé d'autres modifications de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine.

## **Interactions médicamenteuses**

### **Théophylline**

Des études avec libération immédiate de la ciprofloxacine ont démontré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline diminue la clairance de la théophylline, causant une élévation des taux sériques de théophylline et une augmentation des risques chez les patients développement des réactions du SCN et autres effets indésirables.

### **Caféine et autres dérivés de la xanthine**

La ciprofloxacine diminue la clairance de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine.

Lors d'une administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline), des concentrations sériques élevées de ce dérivé de la xanthine ont été observées.

### **Antiarythmiques de Classe IA ou III**

La prudence est de mise lors de l'utilisation concomitante de ciprofloxacine et d'antiarythmiques de classe e IA ou III puisque la ciprofloxacine peut potentialiser l'effet additif de l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE**).

### **Cations Polyvalents**

L'absorption de ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents tels que les antiacides au magnésium/aluminium, le carbonate lanthane, le sucralfate, les comprimés de Videx® (didanosine) tamponnés ou pouvant être mâchés ou de la poudre pour enfants, des suppléments minéraux contenant du calcium, du fer ou du zinc.

### **Probénécide**

L'administration de probénécide (1000 mg) avec la ciprofloxacine (500 mg) par voie orale a causé une réduction de la clairance rénale de la ciprofloxacine d'environ 50% et une augmentation de sa concentration dans la circulation systémique d'environ 50%.

### **Clozapine**

Suivant l'administration concomitante de 250 mg de ciprofloxacine pour 7 jours, les concentrations sériques de clozapine et de n-désméthylclozapine étaient augmentées de 29% et 31 % respectivement (voir **MISES EN GARDE**).

### **Lidocaïne**

Il a été démontré chez des sujets en santé que l'utilisation concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, réduit la clairance intraveineuse de lidocaïne de 22%. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité systémique de la lidocaïne.

### **Ropinirole**

Lors d'une étude clinique, il a été démontré que l'utilisation concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur moyen de l'isoenzyme CYP450 1A2, a causé des augmentations du  $C_{max}$  et de l'aire sous la courbe de ropinirole de 60% et 84% respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité systémique du ropinirole.

### **Sildénafil**

Le  $C_{max}$  et l'aire sous la courbe du sildénafil étaient augmentés d'environ 2 fois chez les sujets en santé après l'administration d'une dose orale de 50 mg de façon concomitante à une dose de 500 mg de ciprofloxacine. Ainsi, la prudence est de mise lors d'un traitement concomitant à la



ciprofloxacine et au sildénafil, lequel doit tenir compte des risques et des bienfaits.

## **Antagonistes de la Vitamine K**

L'administration simultanée de ciprofloxacine avec un antagoniste de la vitamine K peut augmenter ses effets anticoagulants. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge et l'état générale du patient; la contribution de la ciprofloxacine dans l'augmentation de l'INR est donc difficile à évaluer. L'INR doit être surveillé fréquemment durant et après l'administration concomitant de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K (ex. : warfarine et acénocoumarol).

## **Liaison protéinique sérique**

La liaison protéinique sérique de ciprofloxacine se situe entre 19% et 40%, ce qui n'est pas susceptible d'être suffisamment élevé pour causer une interactions de la liaison protéinique sérique avec d'autre médicaments.

## **Concentrations tissulaires**

Lors d'une étude, le volume de distribution apparent ( $V_{d_{area}}$ ) de la ciprofloxacine était estimé à partir des données cinétiques enregistrées après l'administration de doses par voie orale et se situait à environ 3.5 L/kg, ce qui suggère une pénétration tissulaire substantielle.

La distribution de la ciprofloxacine est rapide chez les volontaires en santé recevant une dose unique et des doses multiples par voie intraveineuse. Le jumelage d'un profil sérique à un modèle en deux compartiments procure une phase de distribution possédant une demi-vie entre 0.2 et 0.4 heures. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ( $V_{d_{ss}}$ ) et  $V_{d_{area}}$  se situait entre 1.7 et 2.7 L/kg respectivement. Le volume du compartiment central se situait entre 0.16 et 0.63 L/kg, ce qui s'approche du volume total d'eau extracellulaire.

Des doses uniques par voie intraveineuse de 100, 150, et 200 mg de ciprofloxacine étaient administrées à neuf volontaires en santé afin de déterminer l'excrétion et la distribution de la ciprofloxacine suivant l'administration par voie intraveineuse, et pour évaluer l'effet de la taille de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques.

Une analyse avec un modèle pharmacocinétique à trois compartiments a quantifié les tailles et la cinétique approximatives de la distribution dans deux compartiments périphériques: un compartiment à équilibrage rapide ( $V_2$ ) avec un taux de clairance inter-compartiments élevé, expliquant le déclin rapide des concentrations sériques de ciprofloxacine immédiatement après la perfusion du médicament; et un compartiment à équilibrage tissulaire lent avec une clairance inter-compartiments relativement lente. Ceci pourrait contribuer à la prolongation de

la demi-vie finale (4 à 5 heures) de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Les résultats de cette étude sont définis comme suit : le volume de distribution à un état d'équilibre ( $V_{ss}$ ) se situait entre 2.0 et 2.9 L/kg. Les volumes dans chaque compartiment étaient: compartiment central 0.2 - 0.4, périphérique  $V_2$  0.6 - 0.8 et périphérique  $V_3$  1.2 - 1.6 L/kg.

**Le Tableau 10** résume les résultats de la pénétration tissulaire et des fluides de la ciprofloxacine chez l'humain.

**Tableau 10: Distribution de la Ciprofloxacine dans les Tissus/Fluides Humains**

<b>Tissus/Fluide</b>	<b>No. de Patients</b>	<b>Dose Unique de Ciprofloxacine</b>	<b>Concentration Maximale (mg/kg or mg/L)</b>	<b>Concentration Sérique Moyenne (mg/L)</b>	<b>Temps Après Dose (h)</b>
Fluide de Phlyctènes de la Peau	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
Tissus Gynécologiques	18	500 mg PO	1.3 ± 0.66 To 1.6 ± 0.97	1.4 ± 0.87	2 - 4
Tissus Prostatiques	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
Tissus Bronchiques	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 Aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Voie d'Administration</u>	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Souris	PO	Approx. 5000
Rat	PO	Approx. 5000
Lapin	PO	Approx. 2500
Souris	IV	Approx. 290
Rat	IV	Approx. 145
Lapin	IV	Approx. 125
Chien	IV	Approx. 250

### Toxicité Chronique

#### **Études de tolérance subaiguë d'une période de 4 semaines**

Administration par voie orale: Des doses allant jusqu'à et incluant 100 mg/kg étaient tolérées dans dommage chez les rats. Des réactions pseudo-allergiques causées par la libération d'histamine ont été observées chez les chiens.

Administration Parentérale: Chez le groupe recevant la dose la plus élevée, dans chaque cas in (rats 80 mg/kg et singes 30 mg/kg), des cristaux contenant de la ciprofloxacine ont été trouvés dans les sédiments d'urine. Des modifications des tubes rénaux individuels ont également été observées, avec des réactions à un corps étranger corporel causées par la précipitation des cristaux. Ces modifications sont considérées comme une réaction inflammatoire secondaire au corps étranger en raison de la précipitation du complexe cristallin dans le système tubulaire rénal distal.

#### **Études de tolérance sous-chronique d'une période de 3 mois**

Administration par voie orale: Toutes les doses allant jusqu'à et incluant 500 mg/kg étaient tolérées sans dommage chez les rats. Chez les singes, la cristallurie et les modifications aux tubes rénaux ont été observées chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée (135 mg/kg).

Administration parentérale: Même si les modifications des tubes rénaux chez les rats étaient dans certains cas très légères, elles étaient présentes chez chaque groupe. Chez les singes, elles ont été observées seulement chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée (18 mg/kg) et étaient associées à une réductions des érythrocytes et des valeurs hémoglobines.

### **Études de tolérance chronique d'une période de 6 mois**

Administration par voie orale: Des doses allant jusqu'à et incluant 500 mg/kg et 30 mg/kg étaient tolérées sans dommage chez les rats et les singes, respectivement. Des modifications des tubes rénaux distal ont encore été observées chez certains singes appartenant au groupe ayant reçu la dose la plus élevée (90 mg/kg).

Administration parentérale: Chez les singes, des concentrations légèrement élevées de l'urée et de la créatinine et des modifications des tubes rénaux distal ont été observées chez le groupe ayant reçu la dose la plus élevée (20 mg/kg).

### **Carcinogénèse**

Lors d'études de carcinogénèse chez les souris (21 mois) et chez les rats (24 mois) à l'aide de doses d'environ 1000 mg/kg pc/jour chez les souris et de 125 mg/kg pc/jour chez les rats (augmentées à 250 mg/kg pc/jour après 22 semaines), aucune évidence de potentiel carcinogène n'a été observée à tous les niveaux de dose.

### **Toxicologie de la reproduction**

Études de fertilité chez les rats: La fertilité, le développement intra-utérin et postnatal chez les jeunes, et la fertilité de la génération F1 n'ont pas été affectés par la ciprofloxacine.

Études d'embryotoxicité: Aucune évidence d'action embryo-toxique ou tératogène de la ciprofloxacine.

Développement périnatal et postnatal chez les rats: Aucun effet sur le développement périnatal ou postnatal n'a été détecté chez les animaux. À la fin de la période d'élevage, les investigation histologiques n'ont pas révélé de signe de dommage articulaire chez les jeunes.

### **Mutagenèse**

Huit tests de mutagenèse in vitro ont été menés avec la ciprofloxacine. Les résultats sont les suivants :

Salmonelle: Test micrososome (Négatif)

*E. coli*: Test de Réparation de l'ADN (Négatif)

Souris Test de mutation des cellules du lymphome (Positif)

Hamster chinois Test V79 Cellule HGPRT (Négatif)

Hamster syrien Test de transformation des cellules de l'embryon (Négatif)

*Saccharomyces cerevisiae*: Test du point de mutation (Négatif) Test de Croisement mitotique et conversion génétique (Négatif)

Rat Prélèvement d'hépatocytes primaires Test de réparation de l'ADN (LIDS) (Positif)

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

Rat Test de Réparation de l'ADN des hépatocytes

Test du micronoyau (Souris) Test de létalité dominante (Souris)

Hamster chinois Moelle osseuse

### **Études de tolérance spéciale**

Il est reconnu à partir d'études chez les animaux, avec des inhibiteurs gyrase plus anciens et plus récents, que cette classe de substance produit des dommages caractéristiques. Des dommages aux reins, aux cartilages des articulations portantes des animaux immatures et des dommages aux yeux peuvent être observés.

Tolérance rénale: La cristallisation observée lors d'études chez les animaux s'est produite sous des conditions pH qui ne s'appliquent pas à l'homme.

Comparativement à une perfusion rapide, une perfusion lente de ciprofloxacine réduit le danger de précipitation cristalline.

La précipitation cristalline dans les tubes rénaux ne mène pas immédiatement et automatiquement à des dommages rénaux. Lors d'études chez les animaux, les dommages se sont produits seulement suite à des doses élevées, avec des taux élevés de cristallurie correspondant. Par exemple, même s'ils ont toujours causé de la cristallurie, même des doses élevées étaient tolérées pendant 6 mois sans dommage et sans réactions à un corps étranger chez les tubes rénaux distal individuels.

Des dommages aux reins sans présence de cristallurie n'ont pas été observés. Les dommages rénaux lors d'études chez les animaux ne doivent donc pas être considérés comme une réaction

toxique primaire à la ciprofloxacine sur le tissu rénal, mais plutôt comme une réaction d'inflammation secondaire typique causée par un corps étranger en raison de la précipitation du complexe cristallin de la ciprofloxacine, du magnésium et des protéines.

Études de tolérance articulaire: Il est également connu que pour d'autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine cause des dommages aux grandes articulations portantes des animaux immatures.

L'étendue des dommages au cartilage varie selon l'âge, l'espèce et la dose; les dommages peuvent être réduits en enlevant le poids des articulations. Des études chez des animaux immatures (rat et chien) n'ont révélé aucune évidence de lésions au cartilage.

Études de tolérance rétinienne: La ciprofloxacine se lie aux structures contenant de la mélatanine, incluant la rétine. Les effets potentiels de la ciprofloxacine sur la rétine ont été évalués chez différentes espèces animales pigmentées. Le traitement à la ciprofloxacine n'a eu aucun effet sur les structures morphologiques de la rétine et sur les observations électrorétinographiques.



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986 Nov;18(5):644-5.
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* 1985;37(4):754-62.
3. Auckenthaler R, Michea-Hamzehpour M, Pechere JC. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986 Apr;17 Suppl B:29- 39.
4. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, et al. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5-microgram disks. *J Clin Microbiol* 1985 Jun;21(6):880-3.
5. Bauernfeind A, Petermuller C. In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983 Apr;2(2):111-5.
6. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Stark JM, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly. *Respiration* 1987;51(4):292-5.
7. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen: Excerpta Medica, Amsterdam1985.
8. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. CLSI Document M7-A8, Vol. 29, No. 2. Eighth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.*
9. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. CLSI Document M2-A10 Vol. 29, No. 1. Tenth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.*

10. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. Document M45-A2. Second Edition ed. CLSI, Wayne, PA.2010.
11. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983 Nov;24(5):784-6.
12. Fass RJ. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986 Nov;18 Suppl D:153-7.
13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 Feb;31(2):148-50.
14. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987 Apr 27;82(4A):202-7.
15. Fong IW, Ledbetter WH, Vandenbroucke AC, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 Mar;29(3):405-8.
16. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PH, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 May;31(5):709-12.
17. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinos C, Stefanou J, Daphnis E, Daikos GK. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Clin Microbiol* 1986 Apr;5(2):232-5.
18. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL, Painter B, et al. Multiple-dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985 Jun;37(6):633-7.
19. Greenberg RN, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ, Bollinger MR, et al. Treatment of bone, joint, and soft-tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 Feb;31(2):151-5.

20. Greenberg RN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM, Bollinger M, et al.  
Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987 Apr 27;82(4A):266-9.
21. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxycillin into the bronchial mucosa. *Thorax* 1988 Sep;43(9):715-9.
22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987(2031):1040.
23. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G, Bigonnesse P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986 Aug;30(2):260-6.
24. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985 Mar;27(3):350-2.
25. Licitra CM, Brooks RG, Sieger BE. Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 May;31(5):805-7.
26. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazquez CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987 Apr 27;82(4A):220-3.
27. Raouf S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987 Apr 27;82(4A):115-8.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983;35(Suppl):61.
29. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V, Griffith E, et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection* 1988;16 Suppl 1:S29-43.
30. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. *Excerpta Medica, Amsterdam*; In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985/1986.
31. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J*

Antimicrob Chemother 1986 Nov;18 Suppl D:21-9.

32. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1985 Oct;28(4):581-6.
33. Zeiler HJ. 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 Oct;28(4):524-7.
34. Product Monograph for Cipro® (Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets) 250mg, 500mg and 750mg, Date of Revision: November 29, 2011.