

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CIPROFLOXACIN INJECTION

Ciprofloxacin 0,2 % pour perfusion intraveineuse

Ciprofloxacin 0,2 % (sous forme de lactate) dans une solution de dextrose à 5 %

Stérile

Agent antibactérien

Laboratoires Oméga Limitée
11177, rue Hamon
Montréal, QC
Canada
H3M 3E4

Date de révision:
5 Avril 2013

Numéro de contrôle : 163053

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
PRÉCAUTIONS	9
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	19
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	23
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
STABILITÉ ET CONSERVATION	31
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	31
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN	34
MICROBIOLOGIE.....	42
TOXICOLOGIE	46
RÉFÉRENCES	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS	53

Pr CIPROFLOXACIN INJECTION

Ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse

Ciprofloxacine 0,2 % (sous forme de lactate) dans une solution de dextrose à 5 %

Stérile
Agent antibactérien

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour perfusion intraveineuse (2 mg/mL)	Acide lactique Dextrose Acide chlorhydrique Eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) peut être indiqué pour le traitement de patients présentant des infections imputables aux souches sensibles des microorganismes suivants :

Infections des voies respiratoires

Pneumonie aiguë causée par :

Enterobacter cloacæ

Escherichia coli

Hæmophilus influenzae

Hæmophilus parainfluenzæ

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas æruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

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

Septicémie

Infections causées par :

Escherichia coli

Salmonella typhi

Os

Infections causées par :

Enterobacter cloacæ

Pseudomonas æruginosa

Infections intra-abdominales compliquées seulement lorsqu'utilisé en association avec le métronidazole

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Infections causées par :

Escherichia coli

Pseudomonas æruginosa

Klebsiella pneumoniae

Bacteroides fragilis

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

Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles (en association avec la pipéracilline sodique)

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées doivent être effectuées avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Le traitement avec CIPROFLOXACIN INJECTION peut être amorcé avant l'obtention des résultats de ces tests. Il peut cependant être nécessaire de modifier ce traitement une fois les résultats connus ou en l'absence d'amélioration clinique. Des cultures et des épreuves de sensibilité effectuées périodiquement pendant le traitement fourniront des renseignements sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne. Si on présume qu'une infection est, en partie, imputable à des organismes anaérobies, un traitement approprié doit être administré.

Personnes âgées (plus de 65 ans) :

L'excrétion substantielle de la ciprofloxacine par le rein étant connue, le risque d'effets indésirables peut être plus important chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients étant âgés de plus de 65 ans ayant

une fonction rénale normale. Cependant, puisque certains individus plus âgés ont une fonction rénale réduite due à leur âge avancé, il faut user de prudence lors de la détermination de la dose chez les patients âgés et surveiller la fonction rénale peut être utile chez ces derniers (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants :

L'innocuité de CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) chez les enfants n'a pas été établie. Des dommages aux jointures supportant le poids corporel et une démarche instable ont été observés dans une étude chez les jeunes rats et chiens, mais pas chez les porcelets sevrés (voir **TOXICOLOGIE**). Un examen histopathologique des jointures supportant le poids corporel chez les chiens immatures ont révélé des lésions permanentes du cartilage. Conséquemment, la ciprofloxacine ne devrait pas être administrée chez les jeunes enfants et les adolescents.

CONTRE-INDICATIONS

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) est contre-indiqué chez les sujets qui ont présenté une hypersensibilité à la ciprofloxacine, à d'autres agents antibactériens de la famille des quinolones ou aux excipients.

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable des concentrations sériques de tizanidine ; celle-ci pouvant être associée à des effets secondaires provoqués par la tizanidine ayant des répercussions cliniques (hypotension, somnolence, endormissement).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **L'innocuité de CIPROFLOXACIN INJECTION chez les enfants et les adolescents (sous l'âge de 18 ans), chez les femmes enceintes et allaitantes n'a pas été établie.**
- **Des réactions sérieuses et fatales ont été rapportées chez les patients recevant une administration concomitante de Ciprofloxacine Injection et de théophylline.**
- **Des dommages aux jointures supportant le poids corporel et une démarche instable ont été observés dans une étude chez les jeunes rats et chiens, mais pas chez les porcelets sevrés (voir TOXICOLOGIE). Un examen histopathologique des jointures supportant le poids corporel chez les chiens immatures ont révélé des lésions permanentes du cartilage.**

Troubles cardiaques

On a démontré que la ciprofloxacine allongeait l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT (p. ex. anti-arythmiques des classes IA ou III) ou à des patients chez qui il y a des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex. allongement connu de l'intervalle QT, hypokaliémie non

corrigée) (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses et RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Effets psychiatriques et sur le système nerveux central (SNC)

Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (incluant l'hypertension intracrânienne) et des psychoses toxiques ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris la ciprofloxacine. Des cas d'état de mal épileptique ont aussi été signalés. Ciprofloxacine Injection peut aussi provoquer une stimulation du système nerveux central (SNC) susceptible d'entraîner des étourdissements, des tremblements, de l'instabilité psychomotrice, des sensations ébrieuses, de la confusion, des hallucinations, une dépression, de la nervosité, de l'agitation, de l'insomnie, de l'anxiété, de la paranoïa, des cauchemars et, dans de rares cas, des pensées ou des gestes suicidaires. Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent évoluer vers des idées suicidaires et des comportements d'automutilation, tels qu'une tentative de suicide ou un suicide. Ces réactions peuvent survenir même après la première dose de ciprofloxacine. Si l'une de ces réactions survient, il faut cesser d'administrer la ciprofloxacine et prendre les mesures qui s'imposent. CIPROFLOXACIN INJECTION doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'un trouble connu ou suspecté du SNC pouvant les prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui pourraient les prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains médicaments et dysfonction rénale) (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Cytochrome P450

La ciprofloxacine est connue comme étant un inhibiteur modéré des enzymes CYP450 1A2. Il faut user de prudence lorsque d'autres médicaments sont administrés en concomitance et métabolisés via la même voie enzymatique (p. ex. théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine, clozapine). Une augmentation des concentrations plasmatiques associées avec des réactions indésirables peut être observée due à l'inhibition de leur clairance métabolique par la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS, PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques sérieuses ont été rapportées chez les patients recevant un traitement par des quinolones, incluant la ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Ces réactions peuvent se produire à l'intérieur des 30 premières minutes suivant la dose initiale et peut nécessiter de l'épinéphrine et d'autres mesures d'urgence. Certaines réactions ont été accompagnées par un collapsus cardiovasculaire, de l'hypotension/choc, des convulsions, une perte de connaissance, des picotements, de l'œdème de Quincke (incluant de l'œdème/enflure de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), une obstruction des voies respiratoires (incluant un bronchospasme, un souffle court et une détresse respiratoire aiguë), de la dyspnée, de l'urticaire, des démangeaisons et d'autres réactions cutanées sérieuses.

La ciprofloxacine devrait être interrompue immédiatement dès la première apparition d'éruptions cutanées ou d'autres signes d'hypersensibilité. Des réactions sévères d'hypersensibilité aiguës peuvent nécessiter un traitement par de l'épinéphrine et d'autres mesures de ressuscitation, incluant de l'oxygène, des fluides intraveineux, des antihistaminiques, des corticostéroïdes, des amines pressives et une gestion de voies respiratoires, tel que cliniquement nécessaire.

Des événements sérieux et parfois fatals, certains dus à de l'hypersensibilité et d'autres dus à une étiologie incertaine, ont été rapportés chez des patients recevant un traitement par tous les antibiotiques. Ces événements peuvent être sérieux et se produisent généralement suivant l'administration de doses multiples. Les manifestations cliniques peuvent inclure l'une ou plusieurs des réactions suivantes : fièvre, éruptions cutanées ou manifestations dermatologiques sévères (p. ex. nécrose épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, nécrose hépatique fatale, anémie hémolytique et aplasique, thrombocytopénie incluant du purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou d'autres anomalies hématologiques.

Gastro-intestinal

Maladie associée au *Clostridium difficile*

La maladie associée au *Clostridium difficile* (MACD) a été rapportée lors de l'utilisation de plusieurs agents antibactériens, incluant la ciprofloxacine. La sévérité de la MACD peut varier d'une diarrhée modérée à une colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients présentant de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou d'une perforation du côlon suivant l'administration d'un agent antibactérien. L'apparition de la MACD a été rapportée jusqu'à 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Les traitements par des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut causer une croissance importante de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, ce qui contribue au développement de la MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité significative. La MACD peut être réfractaire aux traitements antimicrobiens.

Si le diagnostic de la MACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être initiées. Les cas modérés de MACD répondent habituellement à l'arrêt de l'administration d'agents antibactériens non dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à sévères, il faut considérer l'administration de fluides et d'électrolytes, de suppléments protéiniques ainsi qu'un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder la clairance de *Clostridium difficile* et ses toxines et ne devraient donc pas être utilisés dans le traitement de la MACD. Une évaluation chirurgicale devraient être initiée lorsque

cliniquement indiquée puisqu'une intervention chirurgicale peut être requise dans certains cas sévères (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Système endocrinien et métabolisme

Modifications de la glycémie

Des cas de modification de la glycémie, y compris d'hyper- et d'hypoglycémie symptomatiques, ont été associés aux quinolones, y compris la ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Foie/voies biliaires/pancréas

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant de la ciprofloxacine. En cas de signes et symptômes de maladie hépatique (tels qu'une anorexie, un ictère, des urines foncées, du prurit ou un abdomen sensible à la palpation), il faut mettre un terme au traitement (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Il peut y avoir une hausse des transaminases et de la phosphatase alcaline ou un ictère cholestatique pendant le traitement par la ciprofloxacine, surtout en cas d'atteinte hépatique antérieure (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Interactions avec les tests

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

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation, de graves réactions indésirables, dont le décès et la nécessité d'une ventilation assistée, ont été associés à l'utilisation de fluoroquinolones chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer de la ciprofloxacine chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Tendinite

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES).** Il faut cesser le traitement par Ciprofloxacine Injection si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent des

corticostéroïdes et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par des corticostéroïdes, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par Ciprofloxacine Injection si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des quinolones.

Ciprofloxacine Injection ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivomotrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant de la paresthésie, de l'hypoesthésie, de la dysesthésie et une faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine.

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

Peau

Phototoxicité

Des réactions phototoxiques modérées ou graves ont été observées chez les patients exposés directement au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant le traitement par des médicaments de cette classe. Éviter l'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. Abandonner le traitement en cas de phototoxicité.

Infections à *Streptococcus pneumoniae*

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections à pneumocoques, en raison de son efficacité insuffisante contre *Streptococcus pneumoniae*.

PRÉCAUTIONS

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent un arrêt cardiaque, des convulsions, un état de mal épileptique et une insuffisance respiratoire. Des réactions

indésirables graves semblables ont été observées avec la théophylline administrée seule, mais on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine puisse aggraver ces réactions. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et la posologie doit être ajustée en conséquence.

Des cas de rupture d'un tendon (principalement du tendon d'Achille) ont été signalés, principalement chez des personnes âgées chez qui des glucocorticoïdes sont déjà administrés par voie systémique. Au premier signe de tendinite (c.-à-d., enflure douloureuse, inflammation), le patient doit cesser de prendre la ciprofloxacine et consulter un médecin. Il faut prendre soin de garder le membre affecté au repos et éviter tout exercice inapproprié (sinon le risque de rupture de tendon peut augmenter). La ciprofloxacine ne devrait pas être administrée chez les patients ayant un historique de désordres tendineux relatifs à un traitement par quinolone puisque ces patients peuvent être à risque de développer des désordres tendineux lors d'une exposition additionnelle à une fluoroquinolone.

Une cristallurie liée à la ciprofloxacine a rarement été observée chez l'humain puisque l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont été observés dans l'urine d'animaux de laboratoire, qui est généralement alcaline. Les patients traités avec la ciprofloxacine doivent être bien hydratés et il faut éviter que l'urine soit alcaline. La dose quotidienne recommandée ne doit pas être dépassée.

Des réactions de photosensibilité ont été observées lors de l'administration de ciprofloxacine. Les patients chez qui la ciprofloxacine est administrée doivent éviter une exposition directe à la lumière du soleil ou aux rayons UV. Le traitement doit être arrêté si une photosensibilité se produit (i.e. des réactions cutanées similaires à un coup de soleil).

La perfusion intraveineuse de ciprofloxacine doit être administrée lentement sur une période de 60 minutes. Des réactions locales ont été signalées à la suite de l'administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion dure 30 minutes ou moins ou si elle est administrée dans des petites veines de la main.

L'administration prolongée de CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants. Il faut donc surveiller étroitement le patient et, si une surinfection survient pendant le traitement, les mesures qui s'imposent doivent être prises.

Prise du volant et utilisation de machines

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, peuvent, en raison de leurs effets sur le SNC, altérer la capacité du patient de conduire ou d'actionner une machine, surtout s'il consomme aussi de l'alcool (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Pouvoir carcinogène

Aucune preuve du potentiel carcinogène n'a été observée peu importe la dose dans des études du pouvoir carcinogène utilisant des souris (21 mois) et des rats (24 mois) à des doses allant

jusqu'à 1000 mg/kg de poids corporel/jour chez la souris et 125 mg/kg de poids corporel/jour chez les rats (augmenté à 250 mg/kg pc/jour après 22 semaines).

Mutagénicité

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

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

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

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

Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire (stade de développement intermédiaire avancé) (positif)

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

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Moelle osseuse de hamster chinois

Cardiovasculaire

Chez 1 % et moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont rarement été rapportés (< 0,1 %) : hypotension. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées (< 0,01 %) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, désordre cérébrovasculaire, anomalie électrocardiographique, coups de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur thoracique sous sternale, syncope (perte de conscience), vasodilatation (coups de chaleur).

Oreilles/nez/gorge

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : vision anormale (désordres visuelles), modification du goût, acouphène. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : chromatopsie, daltonisme, conjonctivite, opacité cornéenne, diplopie, otalgie, douleurs oculaires, parosmie (trouble de l'odorat), anosmie (généralement réversible lors de l'arrêt du traitement).

Endocrine et métabolisme

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements

indésirables suivants ont été rapportés : augmentation de la créatinine. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : œdème (visage) et hyperglycémie.

Gastro-intestinal

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : douleur abdominale, anorexie, bouche sèche, dyspepsie, dysphagie, abdomen hypertrophié, flatulences, moniliase gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, test anormal de la fonction hépatique. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : moniliase (orale), ictère cholestatique et colite pseudomembraneuse. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : constipation, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hépatomégalie, iléus, augmentation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse dangereuse possiblement fatale, dommage hépatique, méléna, pancréatite, ténésme, décoloration des dents, mégacôlon toxique, stomatite ulcérate.

Génito-urinaire

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : albuminurie, hématurie. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : fonction rénale anormale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, moniliase vaginale.

Hématologique

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopénie, leucocytopénie, leucocytose, pancytopenie. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : concentrations de prothrombine modifiées, anémie hémolytique, dépression médullaire (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital), thrombocytopenie, thrombocytose.

Neurologique

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalée, hypoesthésie, augmentation de la sudation, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : paresthésie (paralgie périphérique). Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : rêves anormaux (cauchemars), anxiété, apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplegie, hyperesthésie, hypertonie, augmentation de la pression intracrânienne, syndrome méningé, migraine, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, désordre du sommeil, contractions musculaires, crise du grand mal, démarche anormale (instable), psychose, hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions se sont produites après la première

administration de ciprofloxacine. Dans ces cas, le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu et le médecin doit en être informé immédiatement.

Musculo-squelettique

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont rarement été rapportés : endolorissement, arthralgie (douleur des jointures), désordre des jointures (jointures enflées), douleur aux extrémités, rupture partielle ou complète des tendons (principalement le tendon d'Achille), tendinite (principalement une tendinite au tendon d'Achille), myalgie (douleur musculaire). Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : myasthénie (exacerbation des symptômes de la myasthénie grave).

Cinquante-quatre cas d'arthropathies ont été rapportés avec la ciprofloxacine. Dix de ces cas étaient chez l'enfant. L'arthralgie était généralement le premier symptôme menant à une évaluation rapide et une interruption du traitement. Aucune arthropathie irréversible n'a été rapportée.

Considérations péri-chirurgicales

Même lorsque la ciprofloxacine est administrée exactement telle que prescrite, elle peut altérer la vitesse de réaction au point d'altérer la capacité de conduire ou d'opérer de la machinerie lourde, surtout lors de la consommation d'alcool.

Charge de dextrose dans la formulation de la solution intraveineuse

Les solutions contenues dans les sacs à perfusion de ciprofloxacine contiennent du dextrose. Ceci doit être considéré lorsque ces solutions sont administrées chez des patients atteints de diabète insulino-dépendant. Le contenu en dextrose est de 5 g dans les sacs de 100 mL et 10 g dans les sacs de 200 mL (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Psychiatrique

Voir la sous-section **Système nerveux** de la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

Insuffisance rénale

Puisque la ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins, celle-ci devrait être utilisée avec prudence et à une posologie diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Insuffisance hépatique

Dans des études préliminaires chez les patients atteints de cirrhose chronique stable du foie (en plus d'une insuffisance hépatique légère à modérée), aucune modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observée. La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë et de cirrhose chronique du foie stable (en plus d'une insuffisance sévère) n'a cependant pas été complètement élucidée. Une augmentation de l'incidence de nausée, de vomissements, de maux de tête et de diarrhée a été

observée dans cette population de patients (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Respiratoire

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : dyspnée. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : hoquet, hyperventilation, augmentation de la toux, œdème du larynx, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, altération de la voix.

Sensibilité/résistance

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine a été investiguée contre des isolats cliniques de bactéries aérobie et anaérobie à Gram positif et à Gram négatif. Les résultats ont démontré que la plupart des souches de *Pseudomonas cepacia*, certaines souches de *Pseudomonas maltophilia* et la majorité des bactéries anaérobies (incluant *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*, mais excluant *Clostridium perfringens*) sont résistantes à la ciprofloxacine (voir **MICROBIOLOGIE**).

Le développement de résistance *in vitro* à la ciprofloxacine peut également se produire lentement via des mutations progressives. Une résistance à la ciprofloxacine suivant des mutations se produit généralement à une fréquence entre $< 1 \times 10^{-9}$ à 1×10^{-6} .

Peau

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : prurit, éruptions cutanées. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : réactions de photosensibilité. Les réactions suivantes ont très rarement été rapportées : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, dermatite photosensible, urticaire.

Population spéciale

Grossesse

L'innocuité de CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) chez la femme enceinte n'a été établie à ce jour. CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) ne devrait pas être administré chez les femmes enceintes à moins que les bénéfices potentiels ne surpassent les risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE**). Les propriétés non embryotoxiques et non tératogènes de la ciprofloxacine injectable ont été démontrées dans des études animales.

Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel. Dû au potentiel de réactions indésirables sérieuses chez les enfants allaités, il faut interrompre l'allaitement ou l'administration de CIPROFLOXACIN INJECTION, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère et les risques possibles pour l'enfant (voir **MISES EN GARDE**).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les enfants moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les quinolones, incluant la ciprofloxacine, causent de l'arthropathie et de l'ostéochondrose chez les jeunes animaux de plusieurs espèces (voir **TOXICOLOGIE**).

Personnes âgées

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) est excrété de façon substantielle par les reins et le risque de réactions indésirables peut être plus important chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Surveillance et analyses de laboratoire

Chez 1 % ou moins des patients traités par de la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse lors d'essais cliniques et de la surveillance post-commercialisation, les événements indésirables suivants ont été rapportés : augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation de l'azote uréique sanguine, augmentation des paramètres de cholestase, augmentation des gamma-GT, augmentation de la déshydrogénase lactique, augmentation de l'ANP, augmentation des transaminases, diminution de l'albuminurie, bilirubinémie, diminution de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation du taux de sédimentation. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : acidose, augmentation de l'amylase, cristallurie, anomalies des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, augmentation des lipases.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) est généralement bien tolérée. Lors de l'investigation clinique mondiale (1991), 16580 traitements par la ciprofloxacine ont été évalués pour l'innocuité de cette dernière.

Les événements indésirables possiblement, probablement ou très probablement reliés à la ciprofloxacine se sont produits chez 1395 patients (8,8 %). Ces réactions indésirables, selon le traitement (par voie orale, intraveineuse et les traitements séquentiels), ont démontré que l'incidence de réactions indésirables était de 8,0 % pour le groupe traité par voie orale, 17 % pour le groupe traité par perfusion intraveineuse de ciprofloxacine et 15,3 % pour le groupe traité séquentiellement. La différence entre les groupes traités par voie orale et intraveineuse est relative aux réactions indésirables vasculaires qui sont connues comme étant associées à l'administration par voie intraveineuse.

Réactions indésirables au médicament lors d'essais cliniques

Les événements rapportés fréquemment possiblement et probablement reliés au médicament chez les patients traités par la ciprofloxacine étaient : éruptions cutanées (1,8 %), diarrhée (1,0 %) et douleur au point d'injection (1,0 %).

Des réactions locales au point d'injection intraveineuse ont été rapportées. Ces réactions sont plus fréquentes si la durée de la perfusion est de 30 minutes ou moins. Ces dernières apparaissent comme étant des réactions cutanées locales qui disparaissent rapidement lorsque la perfusion est complétée. L'administration intraveineuse subséquente n'est pas contre-indiquée à moins que les réactions réapparaissent ou s'aggravent.

Résultats chimiques hématologiques et cliniques anormaux

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, section **Interactions avec les tests**.

Réactions indésirables post-commercialisation

Les événements possiblement et probablement reliés au médicament se produisant à une fréquence de moins de 1 % avec la ciprofloxacine administrée par voie orale et intraveineuse lors des essais cliniques et la surveillance post-commercialisation subséquente sont les suivantes :

Corps entier : douleur au dos, douleur thoracique, douleur, douleur des extrémités, moniliase.

Système cardiovasculaire : palpitations, phlébite, thrombophlébite (au point de perfusion), tachycardie. La réaction indésirable suivante a été rapportée rarement ($\geq 0,01$ % à $< 0,1$ %) : hypotension. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées très rarement ($< 0,01$ %) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, désordre cérébrovasculaire, anomalie électrocardiographique, coups de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur thoracique sous-sternale, syncope (perte de connaissance), vasodilatation (coups de chaleur).

Gastro-intestinal : douleur abdominale, anorexie, bouche sèche, dyspepsie, dysphagie, abdomen hypertrophié, flatulences, moniliase gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, test anormal de la fonction hépatique. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées rarement : moniliase (orale), ictère cholestatique et colite pseudomembraneuse. Les réactions indésirables suivantes ont été rapportées très rarement : constipation, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hépatomégalie, iléus, augmentation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse possiblement fatale, dommage hépatique, méléna, pancréatite, ténésmes, décoloration des dents, mégacôlon toxique, stomatite ulcéraire.

Hémique et lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopénie, leucocytopénie, leucocytose, pancytopenie. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : concentrations anormales de prothrombine, thrombocytopenie, thrombocytose. Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : anémie hémolytique, dépression médullaire (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

Hypersensibilité : éruptions cutanées. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : réaction allergique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde incluant de l'œdème

facial, vasculaire et laryngé, fièvre médicamenteuse, bullae hémorragiques et petites nodules (papules) accompagnées de la formation d'une croûte démontrant une implication vasculaire (vascularite), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées ponctuelles), prurit, réaction similaire à une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (menaçant potentiellement le pronostic vital) (voir **MISES EN GARDE**). Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : choc (anaphylactique ; menaçant potentiellement le pronostic vital), éruption prurigineuse, érythème multiforme (mineur), érythème noueux, désordres hépatiques majeurs incluant une nécrose hépatique (se développant que très rarement en une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital), nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell, menaçant potentiellement le pronostic vital).

Site de la perfusion intraveineuse : thrombophlébite, réaction au site d'injection (p. ex. œdème/hypersensibilité/inflammation/douleur). Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : sensation de brûlure, érythème, douleur, paresthésie, enflure.

Désordre métabolique et nutritionnel : augmentation de la créatinine. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : œdème (visage), hyperglycémie et hypoglycémie.

Musculo-squelettique : les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : douleur, arthralgie (douleur des jointures), désordre des jointures (enflure des jointures), douleur aux extrémités, rupture partielle ou complète du tendon (épaule, main ou du tendon d'Achilles), tendinite (principalement une tendinite au tendon d'Achille), myalgie (douleur musculaire). Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : myasthénie (exacerbation des symptômes de la myasthénie grave) (voir **MISES EN GARDE**).

Cinquante-quatre cas d'arthropathies ont été rapportés avec la ciprofloxacine. Dix de ces cas étaient chez l'enfant. L'arthralgie était généralement le premier symptôme menant à une évaluation rapide et un retrait du médicament. Aucune arthropathie irréversible n'a été rapportée.

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalées, hypoesthésie, augmentation de la sudation, insomnies, somnolence, tremblements. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : analgésie périphérique, rêves anormaux (cauchemars), anxiété, convulsions (incluant un état de mal épileptique), dépression (résultant possiblement en un comportement automutilateur, tel que des idées/pensées suicidaires, une tentative de suicide ou un suicide) (voir **MISES EN GARDE**). Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, augmentation de la pression intracrânienne, syndrome méningé, migraine, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, désordre du sommeil, contractions musculaires, crise du grand mal, démarche anormale (instable), psychose (résultant possiblement en un comportement automutilateur, tel que des idées/pensées suicidaires, une tentative de suicide ou un suicide), hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions se sont produites après la première administration de

ciprofloxacine. Dans ces cas, le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu et le médecin doit en être informé immédiatement.

Autres : les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : asthénie (sentiment général de faiblesse, fatigue), décès.

Système respiratoire : dyspnée. Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : hoquet, hyperventilation, augmentation de la toux, œdème du larynx, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, modification de la voix.

Peau et annexes cutanés : prurit, éruptions cutanées, éruptions maculopapulaires. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, dermatite photosensible, pétéchies.

Sens spéciaux : vision anormale (désordres visuels), modification du goût, acouphène. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : surdité transitoire (spécialement aux hautes fréquences), perte du goût (altération gustative). Les réactions indésirables suivantes ont très rarement été rapportées : chromatopsie, daltonisme, conjonctivite, opacité cornéenne, diplopie, otalgie, douleur optique, parosmie (altération olfactive), anosmie (généralement réversible de lors de l'interruption).

Système uro-génital : albuminurie, hématurie. Les réactions indésirables suivantes ont rarement été rapportées : fonction rénale anormale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, moniliase vaginale.

Valeurs des analyses en laboratoire : augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation de l'azote uréique sanguin, augmentation des paramètres de cholestase, augmentation des gamma-GT, augmentation de la déshydrogénase lactique, augmentation de l'ANP, augmentation des transaminases, diminution de l'albuminurie, bilirubinémie, diminution de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation du taux de sédimentation. Les réactions suivantes ont rarement été rapportées : acidose, augmentation de l'amylase, cristallurie, anomalies des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, augmentation des lipases.

La plupart des réactions indésirables rapportées étaient de sévérité légère à modérée.

Les réactions indésirables notées pendant les traitements par la ciprofloxacine et la métronidazole lors d'essais cliniques étaient similaires à celles déjà notées pendant les traitements par la ciprofloxacine seule en plus des réactions suivantes :

Cardio-vasculaire : œdème périphérique.

Digestif : colite, gastrite, décoloration de la langue.

Hémique et lymphatique : désordre de la coagulation, thrombocytémie.

Cutané : dermatite fongique, éruption pustuleuse, sudation.

Métabolique : guérison anormale, hypernatrémie.

Nerveux : démence.

Urinaire : nécrose tumorale rénale, incontinence urinaire.

Les réactions indésirables suivantes, en ordre alphabétique, peu importe l'incidence ou la relation avec le médicament, ont été rapportées lors d'essais cliniques et suivant l'expérience post-commercialisation mondiale chez les patients chez qui la ciprofloxacine a été administrée (incluant toutes les formulations, formes posologiques, durées de traitement et toutes les indications) : absence de réponse, acuité visuelle (diminution), arythmie, arrêt cardio-respiratoire, arrêt respiratoire, bronchospasme, calculs rénaux, candidurie, collapsus cardiovasculaire, cystite hémorragique, délire, dermatite exfoliative, désordres visuelles (clignement de lumière, modification de la perception des couleurs, surbrillance des lumières), détresse respiratoire, diarrhée associée à *C. difficile*, diathèse hémorragique, douleur (bras, sein, épigastrique, pied, mâchoire, cou, muqueuse orale), dysphasie, ectopie ventriculaire, effusion pleurale, embolie pulmonaire, épistaxie, fibrillation ventriculaire, fièvre, frissons, goutte (poussée), gynécomastie, hémoptysie, hémorragie gastro-intestinale, hyperpigmentation, hypotension posturale, instabilité psychomotrice, lymphadénopathie, myoclonie, nystagmus, œdème (tissus conjonctifs, mains, lèvres, extrémités basses, cou), palpitations auriculaires, paranoïa, perte auditive, phobie, polyneuropathie, prolongation de l'intervalle QT, polyurie, psychose toxique, purpura, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), raideur des jointures, réaction maniaque, rhabdomyolyse, sensations ébrieuses, souffle cardiaque, thrombose cérébrale, saignement urétral, somnolence, tachycardie ventriculaire, torsade de pointes, urination (fréquente) et vésicules.

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Antidiabétiques

Des altérations de la glycémie, dont une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux quinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonurées, tels la glyburide/glibenclamide, le glimépiride) ou par l'insuline.

Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut immédiatement

cesser d'administrer le médicament et amorcer un traitement approprié (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

Caféine et autres dérivés des xanthines

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.

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.

Antiarythmiques des classes IA et III

Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA ou III, car la ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE**).

Clozapine

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

Cyclosporine

Certaines quinolones, incluant la ciprofloxacine, ont été associées à des augmentations transitoires de la concentration de créatinine sérique chez les patients recevant de la cyclosporine concomitante.

Duloxétine

Lors d'études cliniques, il a été démontré que l'administration concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP450 1A2, tel que la fluvoxamine, peut résulter en une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la duloxétine. Malgré qu'aucune donnée clinique ne soit disponible sur l'interaction possible avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus lors de l'administration concomitante.

Sulfate ferreux

Le sulfate ferreux oral, à des doses thérapeutiques, diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine orale ; un traitement concomitant n'est donc pas recommandé.

Nourriture et produits laitiers

Malgré que la ciprofloxacine puisse être administrée avec des repas incluant du lait, l'administration simultanée avec des produits laitiers seuls ou avec des produits enrichis de calcium devrait être évitée puisqu'une absorption diminuée est possible. Il est recommandé que la ciprofloxacine soit administrée au moins 2 heures avant ou 2 heures après une ingestion substantielle de calcium (> 800 mg) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine

Les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine semblent n'avoir aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

Lidocaïne

Il a été démontré que, chez les sujets sains, l'administration concomitante de lidocaïne avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, réduit la clairance de la lidocaïne intraveineuse par 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 potentiellement à une augmentation de la concentration plasmatique de méthotrexate. Ceci peut entraîner une augmentation des réactions toxiques liées au méthotrexate. Les patients traités avec du méthotrexate doivent donc être surveillés lorsqu'une administration concomitante de ciprofloxacine est indiquée.

Métoclopramide

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine orale, résultant en une diminution du temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale. Aucun effet sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine n'a été observé.

Cations multivalents

L'administration concomitante d'une quinolone, incluant la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations multivalents tels que les antiacides à base de magnésium et d'aluminium, des ligands de phosphate polymériques tel que le sevelamer, le sucralfate, les comprimés croquables/tamponnés ou la poudre pédiatrique de Videx® (didanosine), des suppléments minéraux ou des produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peuvent interférer de façon importante avec l'absorption de quinolone, résultant en une concentration sérique et urinaire considérablement plus basse que désirée. La ciprofloxacine devrait être administrée au moins deux heures avant ou six heures après ces préparations.

AINS

Une augmentation du risque de stimulation du SNC et des convulsions ont été rapportées lors de l'administration concomitante d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine).

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les quinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation du rapport normalisé international (RNI). Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après

l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).

Phénytoïne

Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément la ciprofloxacine et la phénytoïne. On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associées à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les réactions indésirables liées à une dose excessive de phénytoïne au moment de l'arrêt du traitement par la ciprofloxacine chez les patients recevant les deux médicaments.

Probénécide

La probénécide bloque la sécrétion tubulaire de ciprofloxacine et a démontré qu'il peut occasionner une augmentation de la concentration sérique de ciprofloxacine.

Ropinirole

Lors d'une étude clinique, il a été démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme CYP450 1A2, a résulté en une augmentation de la C_{max} et de l'ASC du ropinirole de 60 et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité systémique du ropinirole.

Sildénafil

La C_{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et évaluer les risques et les avantages.

Théophylline

L'administration concomitante de ciprofloxacine, administré avec de la théophylline, peut occasionner une concentration sérique élevée de théophylline et une prolongation de la demi-vie d'élimination. Ceci peut mener à une augmentation du risque de réactions indésirables reliées à la théophylline. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, les concentrations sériques de théophylline doivent être surveillées et des ajustements posologiques complétés tel que nécessaire.

Tizanidine

Lors d'une étude clinique chez des sujets sains, une augmentation de la concentration sérique de tizanidine (augmentation de la C_{max} : 7 fois, variation : 4 à 21 fois ; augmentation de l'ASC : 10 fois, variation : 6 à 24 fois) a été observée lorsqu'administrée en concomitance avec de la ciprofloxacine. Un effet hypotensif et sédatif potentialisé a été associé à des concentrations sériques augmentées. La tizanidine ne peut être administrée en concomitance avec la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE**).

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions médicament-herbe médicinale n'ont pas été établies.

Interactions médicament-analyses de laboratoire

Voir la sous-section Surveillance et analyses de laboratoire sous **PRÉCAUTIONS** ou **Valeurs des analyses en laboratoire** sous **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**.

Interactions médicament-style de vie

Aucune information disponible.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Dose et ajustement posologique recommandés

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) devrait être administré par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Une perfusion lente dans une veine de taille importante minimisera l'inconfort du patient ainsi que le risque d'irritation veineuse.

Adultes

Les doses recommandées de CIPROFLOXACIN INJECTION chez l'adulte sont :

Tableau 1 : Posologies de CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) recommandées chez l'adulte

Siège de l'infection	Type/sévérité	Dose unitaire	Fréquence	Dose quotidienne
Voies urinaires	Moyenne, grave, compliquée	200 mg à 400 mg	q 12 h	400 mg à 800 mg
Voies respiratoires	Moyenne, grave	400 mg	q 8 à q 12 h	800 mg à 1 200 mg
Peau et annexes Sang Os	Moyenne	400 mg	q 12 h	800 mg
Intra-abdominale	Compliquée	400 mg	q 12 h	400 mg q12h seulement en association avec 500 mg IV de métronidazole q6h*
Traitement empirique des patients neutropéniques fébriles	Grave ciprofloxacine + pipéracilline sodique	400 mg 50 mg/kg	q 8 h q 4 h	1 200 mg sans dépasser 24 g/jour

* (1) Un succès clinique a été obtenu chez un nombre limité de patients transférés au traitement par voie orale : (ciprofloxacine, 500 mg p.o. q12h, et métronidazole, 500 mg p.o. q6h) au cours des jours 3, 4 ou 5 du

traitement, quand ils étaient en mesure de prendre le médicament par voie orale et qu'une réponse clinique initiale au traitement par voie intraveineuse avait été observée.

- (2) Voir la monographie du métronidazole, pour les renseignements d'ordonnance, dont les mises en garde.
- (3) Les renseignements sur l'association de la ciprofloxacine et du métronidazole figurent sous les rubriques **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN** et **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** dans la monographie de CIPROFLOXACIN INJECTION.

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

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

Traitement séquentiel IV/oral

Chez des patients recevant la ciprofloxacine par voie intraveineuse, le médecin peut, à sa discrétion, envisager l'administration de comprimés de ciprofloxacine s'ils sont indiqués sur le plan clinique. Aucune étude clinique sur l'administration d'un traitement séquentiel IV/oral dans les cas de septicémie n'a cependant été complétée.

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par le système biliaire du foie et par l'intestin (voir **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**). Cette autre voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Le tableau suivant donne des directives à cet égard. Cependant, la surveillance des concentrations sériques du médicament constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 2 : Dose quotidienne maximale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine

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

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

Hémodialyse

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par hémodialyse ou par dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, consulter le **tableau**

2 pour déterminer la posologie. Les jours de dialyse, la dose de ciprofloxacine doit être administrée après la dialyse.

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

Clairance de la créatinine (mL/s) =

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

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

Unités traditionnelles (mL/min) =

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

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

Altération de la fonction hépatique

Aucun ajustement de la posologie n'est requis.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies. La ciprofloxacine ne doit pas être administrée chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE**).

Dose manquée

Non applicable.

Administration

CIPROFLOXACIN INJECTION ne doit être administrée que par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Elle ne doit pas être injectée rapidement. Une perfusion lente dans une veine de taille importante minimisera l'inconfort du patient ainsi que le risque d'irritation veineuse.

Si un patient doit recevoir CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) et un autre médicament, les médicaments doivent être administrés séparément, selon la posologie et la voie d'administration recommandées pour chacun. CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) contient 2,0 mg/mL de ciprofloxacine et ne doit pas être dilué.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge des cas de surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison régional.

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

L'administration de charbon activé aussitôt que possible après un surdosage oral peut prévenir une augmentation excessive de la concentration systémique de ciprofloxacine.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et de la synthèse protéique par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces observations suggèrent que la ciprofloxacine puisse posséder deux mécanismes d'action bactéricide : l'un résulterait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse protéique.

Le mécanisme d'action des fluoroquinolones, y compris de la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent à ces classes de médicaments peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles à ces classes d'agents antimicrobiens (voir **MICROBIOLOGIE**). Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les classes d'antibiotiques mentionnées précédemment.

Pharmacodynamique

L'étude de l'association de la ciprofloxacine et du métronidazole a révélé qu'aux doses évaluées, le métronidazole modifie très peu les concentrations sériques de la ciprofloxacine. L'administration par voie orale de métronidazole à raison de 500 mg toutes les 6 heures en association avec la ciprofloxacine par voie orale à raison de 500 mg toutes les 12 heures

produit les concentrations sériques de métronidazole suivantes : ASC_{0-6} : 156,3 mg•h/L; C_{max} : 31,3 mg/L; T_{max} : 1,71 heures. L'administration par voie intraveineuse de métronidazole à raison de 500 mg toutes les 6 heures en association avec la ciprofloxacine par voie intraveineuse à raison de 400 mg toutes les 12 heures produit les concentrations sériques de métronidazole suivantes : ASC_{0-6} : 153,0 mg•h/L; C_{max} : 33,6 mg/L; T_{max} : 1,0 heure (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Suivant l'administration intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine à chaque 8 heures, en combinaison avec 50 mg/kg de pipéracilline sodique intraveineuse à chaque 4 heures, les moyennes des concentrations sériques de ciprofloxacine étaient de 3,02 µg/mL après 30 minutes et 1,18 µg/mL de 6 à 8 heures après la fin de la perfusion. La moyenne de la concentration sérique de ciprofloxacine administrée seule à une fréquence de 400 mg par voie intraveineuse à chaque 8 heures était de 3,67 µg/mL après 30 minutes et 1,16 µg/mL 6 heures après la fin de la perfusion.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire aux doses entre 200 à 400 mg lorsqu'administrées par voie intraveineuse. À l'état d'équilibre, la demi-vie de l'élimination sérique était d'approximativement 5 à 6 heures et la clairance totale d'environ 35 L/h. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques suivant la première et la cinquième dose intraveineuse lors d'un schéma posologique de 12 heures n'a démontré aucune évidence d'accumulation du médicament.

Une perfusion intraveineuse de 6 doses de 400 mg de ciprofloxacine administré sur 60 minutes à toutes les 12 heures chez 12 hommes en santé (18 à 40 ans) a produit une aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalent à ce qui est produit par une dose orale de 500 mg administrée à toutes les 12 heures. Une dose intraveineuse de 400 mg administrée sur 60 minutes à chaque 12 heures a résulté en une C_{max} similaire à ce qui est observé lors d'une dose orale de 750 mg.

Une perfusion intraveineuse de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a produit une aire sous la courbe (ASC) équivalente à celle produite par l'administration par voie orale de 250 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose avec aucune modification significative de la clairance ou de la demi-vie à ces doses (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Absorption :

Les concentrations sériques maximales moyennes ont été atteintes à la fin d'une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine. Les données pharmacocinétiques de la ciprofloxacine étaient linéaires jusqu'à ce que la dose intraveineuse atteigne 400 mg.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques de l'administration de deux ou de trois perfusions intraveineuses par jour n'a démontré aucune évidence d'accumulation de la ciprofloxacine et de ses métabolites.

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

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

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

Distribution :

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

Métabolisme :

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

Excrétion :

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

La clairance non rénale de la ciprofloxacine est principalement attribuable à sa sécrétion transintestinale active ainsi qu'à sa métabolisation. Un pour cent de la dose est éliminé par voie biliaire. La ciprofloxacine est présente dans la bile en concentrations élevées.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine suivant l'administration de doses uniques chez des volontaires sains

Dose	200 mg*	400 mg*
------	---------	---------

C _{max} (mg/L)	2,14	4,60
t _{1/2} (h)	3,4	3,5
ASC _{0-∞} (mg•h/L)	5,24	11,69
T _{max} (h)	0,95	1,00

* Paramètres intraveineux suivant une perfusion de 60 minutes.

Tableau 4 : Moyenne des paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et de la métronidazole à l'état d'équilibre chez les volontaires sains

Schéma	ASC (mg•h/L)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)
(i) Lorsqu'administrée seul			
400 mg de ciprofloxacine intraveineuse à chaque 12 heures	12,7 (ASC ₀₋₁₂)	4,56	1,0
(ii) 400 mg de ciprofloxacine intraveineuse à chaque 12 heures en combinaison avec une dose de 500 mg de métronidazole intraveineuse à chaque 6h			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC ₀₋₁₂)	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC ₀₋₁₂)	33,6	1,0

Note : Suivant des doses intraveineuses répétées de 500 mg de métronidazole, trois fois par jour, les concentrations plasmatiques maximales et minimales de métronidazole, à l'état d'équilibre, étaient de 26 µg/mL et 12 µg/mL, respectivement.

Tableau 5 : Moyenne de l'excrétion urinaire de ciprofloxacine

Heures après l'administration d'une dose unique	0 à 2				2 à 4				4 à 8				8 à 12			
	Concentration urinaire mg/L (± D.S.)															
200 mg IV	335,2 (± 61,5)				99,9 (± 16,0)				71,7 (± 10,9)				31,24 (± 4,06)			
400 mg IV	706,0 (± 99,0)				181,3 (± 25,9)				127,1 (± 18,9)				63,5 (± 7,4)			
Quantité excrétée mg (± D.S.)																
200 mg IV	58,8 (± 9,3)				13,6 (± 3,2)				14,1 (± 9,0)				7,5 (± 2,5)			
400 mg IV	125,0 (± 7,2)				24,1 (± 4,7)				35,1 (± 12,7)				15,7 (± 3,9)			

Note : Les doses intraveineuses étaient administrées sur une période de 30 minutes.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 femmes et à 6 hommes (âge : 67 ± 4 ans; poids : 65 ± 6 kg) dont la fonction rénale était normale pour leur âge. Les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les aires sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps ont été significativement plus grandes que celles observées chez 10 hommes volontaires plus jeunes (âge : 24 ± 3 ans; poids : 72 ± 9 kg). Le délai d'obtention des concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination globale et la récupération de la ciprofloxacine dans l'urine étaient similaires dans les 2 groupes (voir la sous-section **FACTEURS INFLUENÇANT LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES** sous **PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN**).

Genre : Aucune information disponible.

Race : Aucune information disponible.

Insuffisance hépatique : Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), aucune modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observée. Au cours d'une étude, 7 patients présentant une cirrhose et 7 volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures pour un total de neuf doses, suivi d'une semaine sans aucun médicament, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine IV d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Insuffisance rénale : La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par le système biliaire du foie et par l'intestin. Cette autre voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine suivant l'administration d'une dose orale unique de 250 mg chez 6 patients (5 mâles, 1 femelle, âge : 51 ± 9 ans) avec une fonction rénale normale a été comparé à 6 patients (3 mâles, 3 femelles, âge : 63 ± 6 ans) atteints d'insuffisance rénale et à 5 patients (2 mâles, 3 femelles, âge : 63 ± 6 ans) au stade terminal d'insuffisance rénale et traités par hémodialyse. Les patients atteints d'insuffisance rénale avaient une ASC significativement élevée, des demi-vies d'élimination prolongée (environ 2 fois plus) et des clairances rénales diminuées.

L'hémodialyse a résulté en une diminution minimale des concentrations plasmatiques. À partir des concentrations des dialysats, il est estimé que 2 % ou moins de la dose a été retirée par une dialyse de 4 heures, ce qui correspond à moins que la quantité perdue dans l'urine sur une période de 24 heures chez les patients du groupe 2.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine suivant plusieurs doses intraveineuses était comparée chez les sujets ayant une fonction rénale normale et chez les sujets atteints de divers degrés d'insuffisance rénale. Les patients atteints d'insuffisance rénale avaient des concentrations significativement plus élevées de ciprofloxacine, des métabolites M1 et M2 et une clairance rénale diminuée.

Des résultats d'études chez des patients traités par dialyse péritonéale et par hémodialyse ont démontré que très peu de ciprofloxacine est éliminée par la dialyse.

Une étude croisée à essai ouvert a été complétée chez 8 patients traités par dialyse péritonéale. Les patients ont reçu une dose intraveineuse unique de ciprofloxacine à deux occasions différentes, une fois avec dialyse fréquente (échange fluïdique complété à 4, 8, 12 et 24 heures) et une fois avec dialyse retardée (échange fluïdique à 12 et 24 heures). Les paramètres de

pharmacocinétique pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2 n'étaient pas significativement différents pour les dialyses fréquentes en comparaison avec les dialyses retardées, mise à part que les clairances des dialysats pour la ciprofloxacine et le métabolite M2 étaient plus élevées lorsque la dialyse était complétée fréquemment.

Lors d'une étude croisée à essai ouvert, 7 patients traités par hémodialyse ont reçu une dose unique intraveineuse de ciprofloxacine à deux occasions différentes ; une première immédiatement après la dialyse et une deuxième deux heures avant l'hémodialyse. Les résultats ont démontré que les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas significativement différents entre les deux traitements pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Protéger de la lumière, de la chaleur excessive et du gel.

Conserver à température contrôlée entre 15 et 25 °C (56 à 77 °F).

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Protéger de la lumière, de la chaleur excessive et du gel.

Utiliser immédiatement après avoir ouvert le suremballage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) est une solution aqueuse à perfusion intraveineuse.

COMPOSITION :

Nom de l'ingrédient	Quantité par contenant de	
	100 mL	200 mL
Lactate de ciprofloxacine	254,4 eq. à 200,0 mg de ciprofloxacine	508,8 eq. à 400,0 mg de ciprofloxacine
Acide lactique	10,0 mg	20,0 mg
Dextrose	5 g	10 g
Acide chlorhydrique	q.s. pour l'ajustement du pH*	q.s. pour l'ajustement du pH*
Eau pour injection	q.s. à 100 mL	q.s. à 200 mL

* q.s. de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH entre 3,50 et 4,60.

CIPROFLOXACIN INJECTION est disponible dans des sacs de plastique clairs de 100 et de 200 mL muni d'un port « twist-off » (PTO) et d'un port à médicament additionnel.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

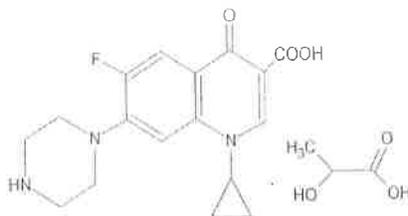
Substance médicamenteuse

Dénomination propre : LACTATE DE CIPROFLOXACINE

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

Formule et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3 \cdot C_3O_3H_6$; MM = 421 g/mol

Formule développée :



Lactate de ciprofloxacin

Propriétés physico-chimiques :

Description : Poudre blanche à jaune pâle.

Solubilité : Librement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol à 90 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie IV, suivi d'une perfusion continue d'un mélange de fentanyl (0,04 mg/kg/h) et de déhydrobenzopéridol (0,25 mg/kg/h)). La ciprofloxacine a entraîné des modifications circulatoires similaires à celles associées à la libération d'histamine. Une diminution de la tension artérielle, du débit cardiaque et du taux d'accroissement maximal de la pression dans le ventricule gauche (dp/dt_{max}) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histamino-libérateurs ont été neutralisés par l'administration simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyriline par voie intraveineuse. Aucun signe de libération d'histamine chez les animaux éveillés n'a été observé.

Les expériences *in vitro* effectuées sur des mastocytes isolés de rats indiquent également que les concentrations de ciprofloxacine allant de 0,1 à 100 mg/L ont des propriétés histamino-libératrices.

Effets bronchodilatateurs

La ciprofloxacine a été éprouvée sur des trachées isolées de cobayes à des concentrations de 0,0001 à 10 mg/L. Elle a entraîné un relâchement léger mais significatif, proportionnel à la dose, des muscles lisses des voies respiratoires, mais pas d'effets sur le leucotriène D4 ni sur les contractions déclenchées par l'histamine.

Effets sur le système nerveux central (SNC)

Des doses de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à quatre groupes composé d'un chat, tous sous anesthésie par le chloralose-uréthane. Aucun effet sur la transmission neuromusculaire, le réflexe des muscles fléchisseurs ni la tension artérielle n'a été constaté.

Effets gastro-intestinaux

La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre groupes de 20 souris à raison de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg, 40 minutes avant l'administration d'une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet sur le transit intestinal du charbon n'a été constaté. Aucune lésion gastrique n'a été observée chez les trois groupes de 20 rats sacrifiés cinq heures après avoir reçu des doses de 0, 30 ou 100 mg/kg.

Lorsque la ciprofloxacine a été administrée par voie intraduodénale à trois groupes de huit rats à raison de 0, 10 ou 100 mg/kg, aucune augmentation de l'acidité gastrique basale n'a été relevée par la perfusion de l'estomac.

Effet sur le glucose sanguin et les triglycérides sériques

Quatre groupes de six rats à jeun ont reçu des injections intraveineuses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg, respectivement. Comparativement aux témoins, une augmentation légère mais significative de la glycémie a été observée 60 et 240 minutes après l'administration chez les groupes qui avaient reçu 3 ou 10 mg/kg, mais non chez le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

Les concentrations de triglycérides sériques dans les trois groupes étaient légèrement mais significativement plus basses 60 minutes après l'administration. Cet effet n'était pas proportionnel à la dose. Cependant, après 120 minutes, les concentrations étaient légèrement élevées dans le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN

Pharmacocinétique

Une dose intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine administrée pendant 60 minutes à toutes les 12 heures, pour 6 doses, à 12 hommes volontaires en santé (18 à 40 ans) a démontré une aire sous la courbe (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à une dose orale de 500 mg administrée à toutes les 12 heures. Une dose IV de 400 mg administrée pendant 60 minutes à chaque 12 heures a résulté en une C_{max} similaire à ce qui a été observé avec une dose orale de 750 mg. Une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine administrée à chaque 12 heures a produit une ASC équivalente à celle produite par une dose orale de 250 mg à chaque 12 heures.

Suivant une perfusion intraveineuse de 200 mg et de 400 mg de ciprofloxacine administrée à 13 hommes volontaires en santé (18 à 40 ans) pendant 60 minutes, les concentrations sériques maximales moyennes atteintes étaient de 2,14 et 4,60 mg/L, respectivement ; les concentrations à 12,0 heures étaient de 0,11, 0,23 mg/L, respectivement (voir **figure 1**).

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire pour les doses entre 200 mg et 400 mg administrées par voie intraveineuse (voir **tableau 6**). À l'équilibre, la demi-vie d'élimination sérique était d'approximativement 5 à 6 heures et une clairance totale d'environ 35 L/h a été observée. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques suivant la première et la cinquième dose IV lors d'un traitement aux 12 heures n'a démontré aucune accumulation du médicament.

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose et n'incluait aucun changement significatif dans la clairance ou la demi-vie se produisant sur l'intervalle de dose (voir ci-dessous).

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine suivant des doses intraveineuses uniques chez des volontaires sains

Dose	200 mg IV*	400 mg IV*
C_{max} (mg/L)	2,14	4,60
$t_{1/2}$ (h)	3,40	3,50

ASC _{0-∞} (mg•h/mL)	5,24	11,69
T _{max} (h)	0,95	1,00

*Paramètres IV suivant une période de perfusion de 60 minutes

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

CÉDULE	ASC (mg•h/L)	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)
(i) Lorsqu'administrée seul			
Ciprofloxacine 400 mg IV q12h	12,7 (ASC ₀₋₁₂)	4,56	1,0
(ii) Lorsqu'une dose de ciprofloxacine de 400 mg IV q12h est administrée en combinaison avec une dose de métronidazole de 500 mg IV q6h			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC ₀₋₁₂)	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC ₀₋₆)	33,6	1,0

Note : Suivant des doses répétées de 500 mg de métronidazole IV t.i.d., les concentrations plasmatiques moyennes maximale et minimale de métronidazole à l'équilibre étaient de 26 mcg/mL et de 12 mcg/mL, respectivement.

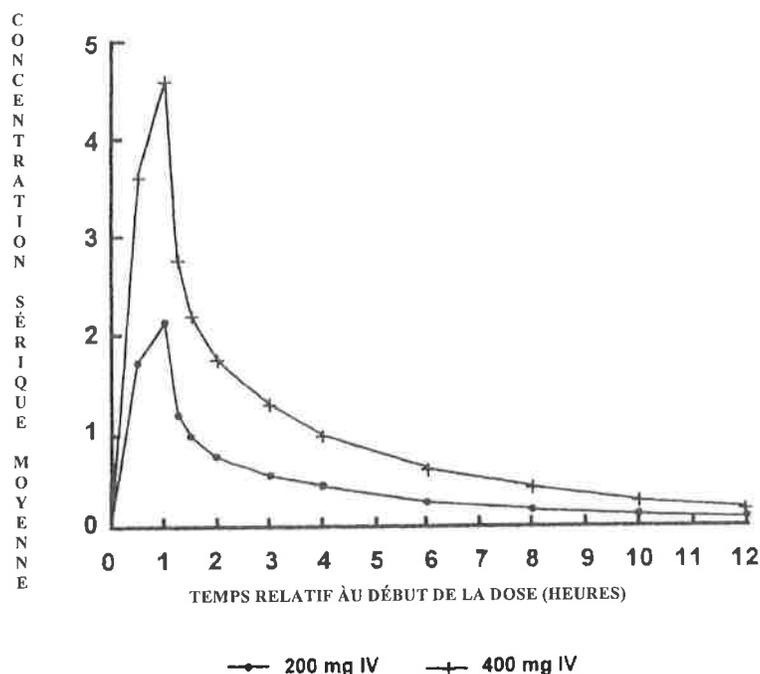


Figure 1 : Concentration sérique moyenne (mg/L) de ciprofloxacine en fonction du temps suivant une dose intraveineuse unique administrée pendant 60 minutes

Tableau 8 : Excrétion urinaire moyenne de ciprofloxacine

	Heures après l'administration d'une dose unique			
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
Concentration urinaire mg/L (± D.S.)				
200 mg IV	335,2 (± 61,5)	99,9 (± 16,0)	71,7 (± 10,9)	31,24 (± 4,06)
400 mg IV	706,0 (± 99,0)	181,3 (± 25,9)	127,1 (± 18,9)	63,5 (± 7,4)
Quantité excrétée mg (± D.S.)				
200 mg IV	58,8 (± 9,3)	13,6 (± 3,2)	14,1 (± 9,0)	7,5 (± 2,5)

400 mg IV	125,0 (± 7,2)	24,1 (± 4,7)	35,1 (± 12,7)	15,7 (± 3,9)
-----------	---------------	--------------	---------------	--------------

Note : La dose intraveineuse était administrée pendant 30 minutes.

Métabolisme et excrétion

La ciprofloxacine est largement excrétée inchangée par les reins et, à un moindre degré, par voie extrarénale. Des petites concentrations de quatre métabolites ont été rapportées : déséthylenciprofloxacine (M1) (1,8 %), sulphociprofloxacine (M2) (5,0 %), oxociprofloxacine (M3) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M4) (0,1 %).

Suivant l'administration orale d'une dose unique de 259 mg de ciprofloxacine marquée au ¹⁴C à six hommes volontaires en santé (âge : 25,0 ± 1,46 ans, poids : 70,0 ± 3,39 kg), approximativement 94% de la dose a été retrouvé dans l'urine et les fèces pendant 5 jours. La majorité de la radioactivité s'est retrouvée dans l'urine (55,4 %). La ciprofloxacine inchangée était l'espèce radioactive majeure identifiée dans l'urine et les fèces, représentant 45% et 25% de la dose, respectivement. L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les métabolites était de 18,8%.

Suivant l'administration intraveineuse d'une dose unique de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ¹⁴C à six hommes volontaires en santé (âge : 23,7 ± 1,89 ans, poids : 80,2 ± 3,45 kg), 15% de ciprofloxacine inchangée a été récupéré dans les fèces, suggérant que l'excrétion hépatique et biliaire sont des voies de clairance extrarénales pour la ciprofloxacine. Une preuve directe de l'excrétion biliaire de la ciprofloxacine a été obtenue chez 12 patients (âge 28 à 58) à l'aide d'un tube de drainage. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été observée 4 heures après une dose orale unique de 500 mg de ciprofloxacine.

Après une administration intraveineuse à un groupe de 9 hommes volontaires en santé (âge 26,8 ± 9,7 ans, poids : 63,9 ± 6,4 kg), approximativement 50% à 70% de la dose est excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Après une dose IV de 200 mg, les concentrations de ciprofloxacine dans l'urine excédaient généralement 200 mcg/mL lors des deux premières heures après la dose et sont généralement plus que 10 mcg/mL de 8 à 12 heures après la dose. L'excrétion urinaire de ciprofloxacine est pratiquement complétée 24 heures après la dose. Approximativement 15 % de la dose IV se retrouve dans les fèces à l'intérieur de 5 jours après la dose, ce qui peut provenir de la clairance biliaire ou de l'élimination transintestinale. Suivant l'administration intraveineuse, approximativement 10% de la dose est récupéré dans l'urine sous forme de métabolites.

FACTEURS INFLUENÇANT LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES

Âge (Personnes âgées)

Chez 4 femmes et 6 hommes (âge : 67 ± 4 ans, poids : 65 ± 6 kg) ayant une fonction rénale normale pour leur âge et chez qui une dose orale unique de 250 mg avait été administrée, la concentration maximale de ciprofloxacine, les concentrations sériques et les aires sous la courbe des concentrations sériques en fonction du temps étaient significativement plus élevées que chez 10 volontaires plus jeunes : (âge 24 ± 3 ans, poids : 72 ± 9 kg). Le temps avant

d'atteindre les concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination générale et la récupération urinaire de ciprofloxacine étaient similaires dans les deux groupes d'âge.

Tableau 9 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et plus jeunes suivant l'administration d'un comprimé unique de 250 mg

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

Fonction rénale altérée

La ciprofloxacine est éliminée principalement par excrétion rénale. Cependant, le médicament est également métabolisé et partiellement éliminé par le système biliaire du foie et via l'intestin. Cette voie d'élimination alternative semble compenser pour l'excrétion rénale diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Toutefois, certaines modifications de la posologie sont recommandées, particulièrement chez les patients atteints de dysfonction rénale sévère.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine suivant l'administration d'une dose orale unique de 250 mg chez 6 patients (5 hommes, 1 femme, âge : 51 ± 9 ans) ayant une fonction rénale normale (voir groupe I, **tableau 10**) ont été comparés à ceux de 6 patients (3 hommes, 3 femmes, âge : 63 ± 6 ans) atteints d'insuffisance rénale (voir groupe II, **tableau 10**) et de 5 patients (2 hommes, 3 femmes, âge : 63 ± 6 ans) atteints d'insuffisance rénale en phase terminale, traités par hémodialyse (voir groupe III, **tableau 10**). Les patients atteints d'insuffisance rénale avaient des augmentations significatives de l'ASC, des demi-vies d'élimination prolongées (environ deux fois) et des clairances rénales diminuées.

L'hémodialyse a entraîné une diminution minimale des concentrations plasmatiques. À partir des concentrations du dialysat, il a été estimé qu'au plus 2 % de la dose avait été retirée par la dialyse pendant 4 heures, ce qui équivaut à moins que la quantité perdue dans l'urine pendant 24 heures chez les patients du groupe II (voir **tableau 10**).

Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens pour la ciprofloxacine suivant l'administration d'une dose orale chez des volontaires sains et chez des patients atteints d'insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (mL/s/1,73 m ²) (mL/min/1,73 m ²)	Paramètres					
		C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	Demi-vie (h)	ASC totale (mg • h/mL)	Clairance rénale (mL/min)	% de la dose récupérée dans l'urine 0 à 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)	1,7 (±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 traitée par l'hémodialyse	2,07 (±0,23)	1,6 (±0,2)	5,8 (±0,9)	15,87 (±2,0)	-	

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine suivant plusieurs doses IV ont été comparés chez des sujets ayant une fonction rénale normale et chez des sujets atteints d'insuffisance rénale d'importance variée (voir **tableau 11, groupes 1 à 4**). Les patients atteints d'insuffisance rénale avaient des concentrations significativement augmentées de ciprofloxacine, des métabolites M1 et M2 et des clairances rénales diminuées.

Les résultats d'études chez des patients subissant des dialyses péritonéales et des hémodialyses ont démontré que la ciprofloxacine est peu éliminée par la dialyse.

Une étude ouverte croisée a été complétée chez huit patients subissant une dialyse péritonéale. Les patients ont reçu une dose IV unique de ciprofloxacine à deux occasions différentes, une fois avec une dialyse fréquente (échange fluidique complété à 4, 8, 12 et 24 heures) et une fois avec une dialyse retardée (échange fluidique après 12 et 24 heures). Les paramètres pharmacocinétiques pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2 n'étaient pas significativement différents pour les dialyses fréquentes versus retardée, excepté que les clairances de dialysat pour la ciprofloxacine et le métabolite M2 étaient plus élevées lorsque la dialyse était fréquente. Le groupe 5 du **tableau 11** démontre les résultats pharmacocinétiques pour le groupe subissant une dialyse fréquente.

Lors d'une étude croisée ouverte, 7 patients hémodialysés recevant une dose IV de ciprofloxacine à deux occasions différentes; l'une immédiatement après l'hémodialyse et l'autre 2 heures avant l'hémodialyse. Les résultats ont démontré que les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas significativement différents entre les deux traitements pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2. Le groupe 6 du **tableau 11** démontre que les résultats pharmacocinétiques du groupe dosé 2 heures avant l'hémodialyse.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques moyens pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2 suivant l'administration intraveineuse chez des volontaires sains, des patients atteints d'insuffisance rénale, des patients subissant une dialyse péritonéale et des patients subissant une hémodialyse.

Groupe	Clairance de la créatinine mL/min/ 1,73m ²	Dose IV de ciprofloxacine	Paramètre								
			Ciprofloxacine			M1 (deséthylènciprofloxacine)			M2 (sulfociprofloxacine)		
			ASC _{0-∞} (mg·h/L)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mcg·h/mL)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mcg·h/ mL)	Cl _r (L/h)	t _{1/2} (h)
1	> 90	400 mg q8h x 11	10,2	20,3	4,5 9	0,19	19,9	5,04	0,98	19,5	2,33

2	61 à 90	400 mg q8h x 11	15,4	10,9	5,2 3	0,34	10,8	8,14	1,5	10,7	3,12
3	31 à 60	400 mg q12h x 8	21,5	6,91	5,7 2	0,57	7,1	9,1	4,21	6,52	5,25
4	≤ 30	300 mg q12h x 8	30,1	1,36	8,3 3	1,09	1,7	15,2	13,0	1,09	13,8
5	Insuffisants rénaux chroniques en dialyse péritonéale	400 mg Dose unique	38,7	0,098	8,3 9	4,49	0,074	28,6	54,8	0,08	22,6
6	Insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse	400 mg Dose unique	38,4	0,11	11, 4	2,05	0,087	11,6	29,9	0,073	13,1

Insuffisance hépatique

Lors d'études chez des patients atteints de cirrhose chronique stable (insuffisance hépatique moyenne à modérée), aucun changement significatif de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observé. Lors d'une étude chez 7 patients cirrhotiques et 7 volontaires sains chez qui 750 mg de ciprofloxacine a été administré à chaque 12 heures pour un total de 9 doses suivi par une semaine sans médicament et suivi par une perfusion de 30 minutes de 200 mg de ciprofloxacine, il n'y avait aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques entre les patients atteints d'une cirrhose chronique stable (ayant une insuffisance hépatique moyenne à modérée) et les volontaires sains.

Alimentation

L'administration de ciprofloxacine avec des aliments retardait l'absorption, tel que démontré par une augmentation d'environ 50% en temps avant d'atteindre la concentration maximale, mais ne causait aucun autre changement dans la pharmacocinétique de la ciprofloxacine.

Interactions médicamenteuses

Théophylline

L'administration concomitante de ciprofloxacine à libération immédiate et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, résultant en une augmentation des concentrations sériques de théophylline, ainsi qu'un risque accru de réactions indésirables, notamment sur le SNC.

Caféine et autres dérivés des xanthines

La ciprofloxacine diminue la clairance de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine. L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.

Anti-arythmiques des classes IA et III

Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA ou III, car la ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE**).

Cations polyvalents

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

Probénécide

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

Lozapine

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

Lidocaïne

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

Ropinirole

Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, augmentait la C_{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.

Sildénafi

La C_{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.

Anticoagulants oraux

L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les quinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-

jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation du rapport normalisé international (RNI). Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).

Liaison aux protéines sériques

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

Concentrations tissulaires

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

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

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

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

Les résultats de l'étude ont été les suivants:

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

Le **tableau 12** résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Table 12: Distribution de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides humains

Tissu/Fluide	Nb de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles cutanées	6	500 mg PO	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 à 6
Os	4	750 mg PO	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg PO	1,3 ± 0,66 to 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 à 4
Tissu prostatique	1	500 mg PO	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg PO	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Sécrétions nasales	20	500 mg PO	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 à 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
Ovaires	18	100 mg IV	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5

MICROBIOLOGIE

Mécanisme d'action

L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de la topoisomérase II (ADN gyrase) et de la topoisomérase IV, enzymes qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN.

Résistance au médicament

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

Activité *in vitro* et *in vivo*

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes Gram positif et Gram négatif. La ciprofloxacine est légèrement moins active quand l'épreuve est effectuée à un pH acide. L'importance de l'inoculum a peu d'effet *in vitro*. La concentration minimale bactéricide (CMB) n'est en général pas plus de deux fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques.

Microorganismes aérobies Gram positif

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

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus epidermidis (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Microorganismes aérobies Gram négatif

Campylobacter jejuni

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Morganella morganii

Neisseria gonorrhoeae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Providencia rettgeri

Providencia stuartii

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella typhi

Serratia marcescens

Shigella boydii

Shigella dysenteriae

Shigella flexneri

Shigella sonnei

On ne connaît pas la portée clinique des données *in vitro* ci-dessous. *In vitro*, les CMI de la ciprofloxacine sont de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches des microorganismes ci-dessous. Toutefois, l'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine pour le traitement des infections cliniques causées par ces microorganismes n'ont pas été établies au cours d'essais cliniques convenables et bien contrôlés.

Microorganismes aérobies Gram positif

Staphylococcus haemolyticus

Staphylococcus hominis

Microorganismes aérobies Gram négatif

Acetivobacter iwoffii

Aeromonas hydrophila

Edwardsiella tarda

Enterobacter aerogenes

Legionella pneumophila

Pasteurella multocida

Salmonella enteritidis

Vibrio cholerae

Vibrio parahaemolyticus

Vibrio vulnificus

Yersinia enterocolitica

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

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution: Des méthodes quantitatives servent à déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution (1) (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente à l'aide d'épreuves effectuées à partir d'inocula dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 13.

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

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 mcg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au **tableau 13**. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Tableau 13: Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

Espèce	CMI (mcg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Entérobactéries	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
Staphylocoques sensibles à la méthicilline	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16 à 20	≤ 15
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 ^a	^g	^g	≥ 21 ^b	^g	^g
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤ 1 ^a	^g	^g	≥ 21 ^b	^g	^g
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 1 ^c	2 ^c	≥ 4 ^c	≥ 21 ^d	16 à 20 ^d	≤ 15 ^d
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0.06 ^e	0.12 à 0.5 ^e	≤ 1 ^e	≥ 41 ^f	28 à 40 ^f	≤ 27 ^f

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

^a Norme valable seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées selon la méthode de microdilution à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) (1).

^b Normes valables seulement pour les épreuves portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) (2).

^c Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées selon la méthode de microdilution à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval.

^d Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques

effectuées à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO₂ à 5 %.

^e Norme valable seulement pour le test de dilution en gélose effectué avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

^f Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

^g Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

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

- **Contrôle de la qualité** : Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au Tableau 14. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 mcg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au tableau 14.

Table 14: Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

Souche	Écart des CMI (mcg/mL)	Diamètre de la zone (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 à 2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 à 0,015	30 à 40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,004 à 0,03 ^a	34 à 42 ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	0,25 à 1	25 à 33
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0,12 à 0,5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	22 à 30
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ATCC 49226	0,001 à 0,008 ^b	48 à 58 ^e
<i>C. jejuni</i> ATCC 33560	0,06 à 0,25 et 0,03 à 0,12 ^c	-

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

^a Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium) (1).

^b Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* testée par la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini dans du CO₂ à 5

% à entre 35 et 37°C pendant 20 à 24 heures (2).

^c Souche ATCC 33560 de *C. jejuni* testée par la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2,5 à 5 % de sang lysé de cheval dans un environnement microaéroophile à entre 36 et 37°C pendant 48 heures et à 42 °C après 24 heures, respectivement.

^d Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée dans un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium) (2).

^e Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de diffusion par la méthode des disques à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

TOXICOLOGIE

Toxicité aigue

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	PO	environ 5000
Rat	PO	environ 5000
Lapin	PO	environ 2500
Souris	IV	environ 290
Rat	IV	environ 145
Lapin	IV	environ 125
Chien	IV	environ 250

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérance subaiguë

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

Études de trois mois sur la tolérance subchronique

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

Études de six mois sur la tolérance chronique

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

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

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

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

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

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

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

Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

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

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

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Moelle osseuse de hamster chinois

Études particulières sur la tolérance

Les études comparatives menées sur l'animal, tant avec les vieux inhibiteurs de la gyrase qu'avec les plus récents ont révélé que les substances de cette classe produisent des lésions caractéristiques. Des lésions rénales, des lésions du cartilage des articulations portantes d'animaux impubères et des lésions oculaires peuvent se produire.

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

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

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

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

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

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

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) an *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4):754-762
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 µg 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. In 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* 1986;29:405-408
13. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function, *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31:709-712.

14. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinos 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* 1987;31:151-155
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 does 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: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
23. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6th ed. 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): 220-223.
25. Raouf S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;84 (Suppl. 4A): 115-118.

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. In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 291-296, 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* 1985;28(4):581-586.
31. Zeiler H-J. Evaluation of the *in Vitro* Bactericidal Action of Ciprofloxacin on Cells of Escherichia Coli in the Logarithmic and Stationary Phases of Growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):524-527
32. Cox CE. Brief Report: Sequential Intravenous and Oral Ciprofloxacin versus Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Am J Med* 1989;87 (5a): 157S-159S
33. Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief Report: Sequential Intravenous/Oral Ciprofloxacin Compared with Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections. *Am J Med* 1989;87 (5a): 119S-120S
34. Données chez Bayer Inc.
35. Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson HS, Rohwedder R. Tolerance of Ciprofloxacin at Injection Site, Systemic Safety and Effect Of Electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987;33:448-451.
36. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, 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.
37. Houghton G, Thorne PS, Smith J, Templeton R et al. The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 18.

38. CIPRO[®] (Ciprofloxacin Hydrochloride Tablets) Product Monograph by Bayer Inc., Date of Revision: 3 août 2012 (control #155303).

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS

La présente section contient d'importants renseignements à l'intention des patients sur CIPROFLOXACIN INJECTION (ciprofloxacine 0,2 % pour perfusion intraveineuse) et vous devez la lire au complet avant de commencer le traitement. Même si vous lisez ces renseignements, vous devrez quand même discuter de votre état et de votre traitement avec un médecin ou un autre professionnel de la santé. Cette section ne donne pas tous les avantages et les risques associés à CIPROFLOXACIN INJECTION.

Comment obtenir le médicament : CIPROFLOXACIN INJECTION ne peut être prescrit que par un médecin titulaire d'un permis d'exercice. Vous ne devez partager avec personne CIPROFLOXACIN INJECTION.

Marque du médicament : La marque de votre médicament est CIPROFLOXACIN INJECTION. Il est fabriqué par Laboratoire Oméga Limitée.

But du médicament : CIPROFLOXACIN INJECTION est destiné au traitement des infections chez les personnes de plus de 18 ans et est administré par un professionnel de la santé.

Qu'est CIPROFLOXACIN INJECTION?

CIPROFLOXACIN INJECTION est un antibiotique de la classe des quinolones dont l'ingrédient actif est la ciprofloxacine. CIPROFLOXACIN INJECTION est formulé pour éliminer les bactéries qui causent l'infection. Si votre état ne s'améliore pas ou s'aggrave pendant le traitement par CIPROFLOXACIN INJECTION, communiquez avec votre médecin.

CIPROFLOXACIN INJECTION est disponible en une concentration : ciprofloxacine 2 mg/mL dans une solution de dextrose 5 %.

Comment et quand faut-il prendre CIPROFLOXACIN INJECTION?

CIPROFLOXACIN INJECTION sera administré selon les instructions de votre médecin, habituellement pendant 7 à 14 jours, dépendamment de votre infection.

L'arrêt trop rapide d'un traitement par antibiotique peut résulter en l'échec de votre traitement.

Qui ne doit pas prendre CIPROFLOXACIN INJECTION?

Vous ne devez pas prendre CIPROFLOXACIN INJECTION si vous avez déjà présenté une réaction sérieuse à un des ingrédients contenu ce médicament ou à un antibiotique du groupe des « quinolones ». Si vous avez des antécédents de crises épileptiques, vous devez informer votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament (voir **Quels sont les ingrédients du médicament?**).

Vous ne devez pas prendre CIPROFLOXACIN INJECTION si vous prenez la tizanidine pour le traitement de la spasticité, car les concentrations de tizanidine peuvent augmenter, ce qui

pourrait aggraver les réactions secondaires, tels que l'endormissement, la somnolence et l'hypotension.

Puisque CIPROFLOXACIN INJECTION contient du dextrose, vous ne devez pas prendre ce produit si vous présentez les troubles héréditaires suivants : intolérance au fructose, malabsorption du glucose-galactose ou déficit en sucrase-isomaltase.

CIPROFLOXACIN INJECTION n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement, car leurs effets sur l'enfant à naître ou le nourrisson sont inconnus. Les femmes enceintes ou qui prévoient le devenir pendant le traitement par CIPROFLOXACIN INJECTION doivent en discuter avec leur médecin avant de prendre le médicament.

CIPROFLOXACIN INJECTION n'est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans.

Quels sont les effets secondaires possibles de CIPROFLOXACIN INJECTION?

CIPROFLOXACIN INJECTION est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus courants sont généralement légers, et comprennent les nausées et la diarrhée. Les antibiotiques de la classe des quinolones peuvent aussi causer des vomissements, des éruptions cutanées et des douleurs/malaises abdominaux. Si ces symptômes persistent, communiquez avec un professionnel de la santé.

Si vous présentez des symptômes telle qu'une diarrhée grave (aqueuse ou sanglante), accompagnée ou non de fièvre et de douleurs abdominales, il se pourrait que vous souffriez d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Vous devez alors cesser de prendre CIPROFLOXACIN INJECTION et communiquer immédiatement avec un professionnel de la santé.

De rares cas de réactions allergiques ont été signalés chez des patients prenant des quinolones, y compris la ciprofloxacine, même après une seule dose. Si vous présentez de l'urticaire, des difficultés respiratoires, une enflure de la langue, de la gorge ou du visage, des démangeaisons, de graves réactions cutanées ou d'autres symptômes de réactions allergiques graves, demandez des soins d'urgence immédiatement. En cas d'éruptions cutanées, cessez de prendre CIPROFLOXACIN INJECTION et communiquez avec un professionnel de la santé.

Certains patients qui prennent un antibiotique de la classe des quinolones peuvent devenir plus sensibles au soleil ou aux rayons ultraviolets ; comme ceux émis par les lits de bronzage. Pendant le traitement par CIPROFLOXACIN INJECTION, évitez de trop vous exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Les quinolones, classe d'antibiotiques à laquelle appartient CIPROFLOXACIN INJECTION, ont dans de rares cas été associées à une inflammation des tendons. En cas de douleur, d'enflure ou de rupture d'un tendon, cessez de prendre CIPROFLOXACIN

INJECTION, reposez-vous, évitez de faire de l'exercice et communiquez avec un professionnel de la santé.

Le traitement par un antibiotique de la classe des quinolones, y compris CIPROFLOXACIN INJECTION, peut aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes qui présentent une myasthénie grave. Si vous souffrez de myasthénie grave, vous ne devez pas utiliser CIPROFLOXACIN INJECTION.

Une neuropathie (trouble des nerfs) a été signalée chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine. En cas de symptômes de type neuropathique, comme une douleur, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement et/ou une faiblesse, cessez de prendre CIPROFLOXACIN INJECTION et communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé.

Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients recevant un antibiotique de la classe des quinolones, y compris la ciprofloxacine. Si vous avez déjà présenté des crises épileptiques, mentionnez-le à votre médecin. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont dans de rares cas été associées à d'autres troubles du système nerveux central, tels que de la confusion, des tremblements, des maux de tête, des hallucinations, de la dépression, de l'agitation, de l'insomnie, de l'anxiété, de la nervosité et, rarement, des idées suicidaires.

Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent entraîner une tentative de suicide ou un suicide, même après une seule dose de ciprofloxacine. En cas de réactions comme une dépression, des idées suicidaires ou des réactions psychotiques, cessez de prendre CIPROFLOXACIN INJECTION.

Des cas de graves troubles hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été associés à la ciprofloxacine. En cas de symptômes de troubles hépatiques, tels qu'un jaunissement de la peau ou des yeux, des urines foncées, des nausées, des vomissements, de la douleur abdominale ou des démangeaisons, cessez de prendre CIPROFLOXACIN INJECTION et communiquez sans tarder avec votre médecin.

Les autres effets secondaires comprennent des crampes, des troubles de la coordination (démarche instable), des étourdissements, un évanouissement, un malaise, des gaz, une augmentation du tonus musculaire, une inflammation des articulations, un rythme cardiaque irrégulier, une perte d'appétit, une perte d'audition (bourdonnement d'oreilles), une migraine, des douleurs musculaires, une éruption cutanée pustuleuse, des troubles du sommeil, une transpiration, des troubles du goût.

Si des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici surviennent ou si vous vous inquiétez des effets secondaires que vous présentez, parlez-en à un professionnel de la santé.

Puis-je continuer de prendre mes autres médicaments?

Il est important de mentionner tous les médicaments et suppléments que vous prenez au professionnel de la santé, y compris les suivants :

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/ à croquer ou la poudre pédiatrique de didanosine.
- d'autres médicaments, incluant les anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol), la phénytoïne, la duloxétine, la tizanidine, les méthylxanthines, la caféine, le sevelamer, le sucralfate, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, la pentoxifylline, le probénécide, le méthotrexate, le métoclopramide, la ciclosporine, le carbonate de lanthane et certains médicaments contre les troubles cardiaques appelés anti-arythmiques ; ils peuvent interagir avec la ciprofloxacine.
- les antidiabétiques (p. ex. glyburide, glibenclamide, glimépiride et insuline), car l'association de la ciprofloxacine à ces médicaments peut causer une baisse de la glycémie.
- Évitez de consommer beaucoup de caféine (p. ex. de café).

Quels sont les ingrédients du médicament?

Chaque mL de CIPROFLOXACIN INJECTION contient 2 mg de ciprofloxacine. Les autres ingrédients sont le dextrose, l'acide lactique, l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

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