

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr ratio-CIPROFLOXACIN** Comprimés de ciprofloxacine

250 mg, 500 mg, 750 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine)  
USP

Antibactérien

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision :  
Le 24 avril 2013

N° de contrôle de la présentation : 163858

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pratio-CIPROFLOXACIN**

**Comprimés de ciprofloxacine**

**250 mg, 500 mg, 750 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine)**

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

**Antibactérien**

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

### **Mode d'action**

Fluoroquinolone synthétique, la ciprofloxacine est active *in vitro* contre un grand nombre de microorganismes à Gram positif et à Gram négatif. L'action bactéricide de la ciprofloxacine est due à l'inhibition de la topo-isomérase II (AND gyrase) et de la topo-isomérase IV (deux topo-isomérases de type II), deux enzymes nécessaires à la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN bactérien.

La ciprofloxacine conserve une certaine activité bactéricide après inhibition de l'ARN par la rifampine ou l'inhibition de la synthèse des protéines par le chloramphénicol, ce qui donne à penser qu'elle pourrait posséder deux mécanismes d'action bactéricide. L'un procéderait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse des protéines.

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède un mécanisme d'action différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux agents de ces classes peuvent s'avérer sensibles à la ciprofloxacine. Réciproquement, ceux qui résistent aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux autres classes d'antimicrobien (voir **MICROBIOLOGIE**). Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques appartenant aux classes mentionnées ci-dessus.

### **Pharmacologie clinique (voir PHARMACOLOGIE HUMAINE)**

#### **Absorption**

La ciprofloxacine étant absorbée rapidement et en quantité importante dans l'intestin (surtout), l'administration de doses uniques de 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine par voie orale donne lieu à des concentrations sériques qui culminent au bout d'une à deux heures.

La biodisponibilité absolue de la ciprofloxacine est d'environ 70 % à 80 % et la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ), de même que l'aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps (ASC) augmentent de pair avec la dose.

#### **Distribution**

La ciprofloxacine se lie peu aux protéines plasmatiques (20 % à 30 %) et, comme elle existe principalement sous forme non ionisée dans le plasma, elle peut se diffuser librement dans le compartiment extravasculaire. Le fait qu'elle possède un volume de distribution élevé (2 – 3 L/kg) indique qu'elle pénètre abondamment dans les tissus, atteignant dans ce compartiment des concentrations nettement supérieures aux concentrations sériques.

### Métabolisme

Quatre métabolites ont été retrouvés en petites quantités dans l'organisme. Ces métabolites sont la deséthylènciprofloxacine (M1), la sulfociprofloxacine (M2), l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). Les métabolites M1 à M3 possèdent une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. Celle du métabolite M4, le moins abondant de tous, équivaut largement à celle de la norfloxacine.

### Élimination

La majeure partie de la ciprofloxacine est excrétée sans modification aucune, à la fois par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. 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 éliminée par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'existence d'une clairance non rénale est principalement due au métabolisme ainsi qu'à la sécrétion transintestinale active de la ciprofloxacine. La voie biliaire est responsable de l'élimination de 1 % de la dose. La ciprofloxacine est présente en concentrations élevées dans la bile.

### BIODISPONIBILITÉ

Le tableau ci-après présente les paramètres pharmacocinétiques moyens mesurés au cours d'une étude comparative croisée bilatérale portant sur l'administration par voie orale d'une dose unique de deux types de comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine — ratio-Ciprofloxacine à 750 mg et CIPRO® à 750 mg — à des sujets (hommes) adultes à jeun, dans le but d'évaluer la biodisponibilité entre les deux produits.

**Tableau I** – Étude comparative croisée bilatérale menée auprès de 20 sujets (hommes) en bonne santé ayant reçu à jeun une dose unique de l'une des deux formules de comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine,  
ratio-Ciprofloxacine (1 x 750 mg) c. CIPRO® (1 x 750 mg)  
D'après les données mesurées

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	ratio-CIPROFLOXACIN	CIPRO®†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	14289,40 14544,67 (19,1)	13935,71 14354,45 (23,1)	102,5	98,2 - 107,1
ASC <sub>I</sub>	14760,73	14389,27	102,6	98,2 - 107,2

(ng•h/mL)	15039,86 (19,7)	14836,83 (23,6)		
C <sub>max</sub> (ng•mL)	2777,73 2817,89 (17,2)	2619,31 2714,28 (25,1)	106,1	98,9 - 113,8
t <sub>max</sub> * (h)	1,41 (35,9)	1,75 (32,1)		
t <sub>1/2</sub> * (h)	5,06 (10,5)	5,05 (9,2)		

\*t<sub>max</sub> et t<sub>1/2</sub> sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

†Les comprimés CIPRO® sont fabriqués par Bayer et ont été achetés au Canada.

Conclusion: L'intervalle de confiance à 90 % pour les paramètres transformés ln ASC<sub>t</sub>, ASC<sub>1</sub> and C<sub>max</sub> obtenus pour la ciprofloxacine se situait entre 80 % et 125 %, l'échelle approuvée par la Direction des produits thérapeutiques pour la mesure du contenu avant et après correction. Les résultats de cette étude nous permettent donc de conclure que les deux formules de comprimés à 750 mg, ratio-CIPROFLOXACIN et CIPRO® (chlorhydrate de ciprofloxacine), sont bioéquivalentes chez des sujets à jeun ayant reçu une dose unique.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ratio-Ciprofloxacine en comprimés est indiqué pour le traitement des patients présentant une infection causée par une souche sensible des microorganismes suivants :

### Infections des voies respiratoires

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique causée par :

*Hæmophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Pneumonie aiguë causée par :

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Hæmophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas æruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

Sinusite aiguë causée par :

*Hæmophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

En raison de la nature des affections sous-jacentes qui prédisposent généralement les patients aux infections des voies respiratoires à *Pseudomonas*, il se peut que l'éradication des bactéries ne soit pas totale chez les patients qui présentent une amélioration clinique malgré une sensibilité *in vitro* démontrée. S'il faut reprendre le traitement, ratio-Ciprofloxacine en comprimés doit être administré en alternance avec un autre agent actif contre *Pseudomonas*. En outre, certaines

souches de *Pseudomonas aeruginosa* pouvant devenir résistantes durant le traitement, des épreuves de sensibilité doivent être faites périodiquement pour déceler l'émergence d'une résistance bactérienne.

### **Infections des voies urinaires**

Infections des voies urinaires supérieures et inférieures telles que la cystite, la pyélonéphrite et la pyélite compliquées ou non, causées par :

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus faecalis*

### **Cystite aiguë non compliquée chez la femme**

Causée par :

*Escherichia coli*

### **Prostatite bactérienne chronique**

Causée par :

*Escherichia coli*

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

Causées par :

*Enterobacter cloacæ*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pyogenes*

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

Causées par :

*Enterobacter cloacæ*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*

### **Diarrhée infectieuse** (si l'antibiothérapie est indiquée)

Causée par :

*Campylobacter jejuni*  
*Escherichia coli* (souches entérotoxigènes)  
*Shigella dysenteriae*  
*Shigella flexneri*  
*Shigella sonnei*

### **Porteurs de méningocoques**

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

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

Causée par :

*Salmonella paratyphi*  
*Salmonella typhi*

### **Gonorrhée non compliquée**

Cervicites, urétrites, rectites et pharyngites causées par *Neisseria gonorrhœa*. Comme il arrive souvent que le sujet soit également infecté par *Chlamydia trachomatis*, on doit envisager d'administrer un traitement présomptif concomitant efficace contre *C. trachomatis*.

Des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées doivent être effectuées avant d'entreprendre le traitement, afin d'isoler et d'identifier les microorganismes responsables de l'infection et d'en déterminer la sensibilité à la ciprofloxacine. On peut commencer à administrer les comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine avant l'obtention des résultats, mais il est possible que des modifications doivent être apportées au traitement une fois ceux-ci obtenus, ou encore en cas d'absence d'amélioration clinique. L'émergence éventuelle d'une résistance bactérienne peut être décelée en effectuant des cultures et des épreuves de sensibilité de manière périodique durant le traitement. Un traitement approprié doit être administré si l'on a des raisons de croire que des microorganismes anaérobies contribuent à l'infection.

## **CONTRE-INDICATIONS**

ratio-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) en comprimés est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à la ciprofloxacine, à d'autres quinolones, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation.

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de tizanidine est contre-indiquée, car elle peut donner lieu à une augmentation indésirable des concentrations sériques de tizanidine et,

partant, entraîner des effets indésirables cliniques associés à la tizanidine (hypotension, somnolence).

## **MISES EN GARDE**

**L'innocuité et l'efficacité des comprimés ratio-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (de moins de 18 ans), non plus que durant la grossesse et lors de l'allaitement (voir PRÉCAUTIONS : Emploi chez les enfants, Grossesse et Allaitement).**

Des cas de lésions des articulations portantes et de claudication ont été observés chez les jeunes rats et les chiots au cours des études animales, mais non chez les porcelets sevrés (voir TOXICOLOGIE). Des lésions permanentes du cartilage ont été observées lors de l'examen histopathologique des articulations portantes des chiens immatures.

## **Troubles cardiaques**

**La ciprofloxacine a prolongé l'intervalle QT de l'électrocardiogramme chez certains patients.** En général, les patients âgés pourraient être plus sensibles aux effets sur l'intervalle QT attribuable au médicament. On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la ciprofloxacine avec des médicaments concomitants ayant le potentiel de prolonger l'intervalle QT (p. ex., antiarythmiques de classe IA ou III) ou chez des patients avec facteurs de risque de torsades de pointe (p.ex., prolongation de l'intervalle QT connue, hypokaliémie non maîtrisée) (voir PRÉCAUTIONS –Interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Effets sur le SNC et effets psychiatriques**

**Les crises convulsives et les psychoses toxiques peuvent survenir pendant un traitement par une quinolone. Convulsions, hypertension intracrânienne (incluant le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et psychose toxique ont été signalées chez des patients ayant reçu des quinolones, ciprofloxacine comprise. Des états de mal épileptique ont également été rapportés.** La ciprofloxacine peut également provoquer une stimulation du SNC susceptible d'entraîner des tremblements, de l'agitation, une sensation de tête légère, de la confusion, des hallucinations, de la dépression, de la nervosité, de l'agitation, de l'insomnie, de l'anxiété, de la paranoïa, des cauchemars et, dans de rares cas, des idées ou des actes suicidaires. La dépression et la psychose peuvent, dans de rares cas, mener le sujet à adopter des comportements qui mettent sa propre vie en danger. Ce type de réaction peut se produire dès la première dose. Si une telle réaction se produit, il faut interrompre l'administration de la ciprofloxacine et prendre les mesures appropriées. ratio-Ciprofloxacine doit être administré avec prudence si l'on sait ou si l'on croit que le patient souffre d'un trouble du SNC qui peut le prédisposer aux convulsions ou qui abaisse le seuil convulsif (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

## **Cytochrome P<sub>450</sub>**

La ciprofloxacine est un médicament qui inhibe modérément le CYP450 1A2, aussi doit-on user de prudence si l'on administre au patient d'autres agents qui sont métabolisés par la même voie

enzymatique (p. ex., la théophylline, les diverses méthylxanthines, la caféine, la duloxétine, la clozapine). En effet, une augmentation de la concentration plasmatique de ces agents peut survenir par suite de l'inhibition de leur clairance métabolique par la ciprofloxacine, laquelle peut être accompagnée d'effets indésirables spécifiques du médicament en cause (voir **CONTRE-INDICATIONS et PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

## **Appareil gastro-intestinal**

### **Maladies associées à *Clostridium difficile***

La diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD) a été signalée avec l'emploi de plusieurs antibactériens, la ciprofloxacine comprise. La DACD peut varier en gravité de diarrhée légère à colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, colite pseudomembraneuse, colectasie, ou perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien. On a signalé des DACD survenant plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par les antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et peut permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent au développement de la DACD. La DACD peut être responsable de morbidité et mortalité significatives.

Si le diagnostic de DACD est soupçonné ou confirmé, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de DACD répondent généralement à l'arrêt des antibactériens qui ne sont pas dirigés contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, on doit considérer la gestion des fluides et des électrolytes, les suppléments de protéines et un traitement avec un antibactérien qui a démontré son efficacité clinique contre *C. difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder la clairance de *C. difficile* et de ses toxines ; ils ne devraient donc pas être utilisés pour traiter la DACD. Une évaluation chirurgicale devrait être instituée, selon les besoins cliniques, car une intervention chirurgicale pourrait être requise dans certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Système endocrinien et métabolisme**

### **Troubles de la glycémie**

Des troubles de la glycémie, y compris une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés avec l'emploi de quinolones, y compris la ciprofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique potentiellement mortelle ont été signalés avec la ciprofloxacine. En présence de tout signe ou symptôme de maladie hépatique (telle anorexie, ictère, urine foncée, prurit ou sensibilité abdominale), il faut interrompre le traitement (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Une élévation des transaminases et/ou de la phosphatase alcaline, un ictère cholestasique, particulièrement chez les patients présentant une atteinte hépatique, pourrait survenir chez les patients traités par la ciprofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Hypersensibilité**

De graves cas de réaction d'hypersensibilité ou de réaction anaphylactique ont été signalés chez des patients ayant reçu une quinolone, y compris la ciprofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Ces réactions peuvent se produire dans les 30 minutes suivant l'administration de la première dose et nécessiter l'utilisation d'épinéphrine ou le recours à d'autres mesures d'urgence. Collapsus cardiovasculaire, hypotension ou choc, convulsions, perte de conscience, picotements, œdème de Quincke (intéressant entre autres la langue, le larynx, la gorge ou le visage), obstruction des voies respiratoires (bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë entre autres), dyspnée, urticaire, prurit et autres réactions cutanées graves constituent certaines des manifestations ayant accompagné ces réactions.

L'administration de ciprofloxacine doit être interrompue dès l'apparition d'une éruption cutanée ou de tout autre signe d'hypersensibilité. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité aiguë grave peut nécessiter l'administration d'épinéphrine et le recours à d'autres mesures de réanimation, comme le dégagement des voies respiratoires et l'administration d'oxygène, de liquides intraveineux, d'antihistaminiques, de corticostéroïdes ou d'amines pressives, selon l'état clinique du patient.

Des réactions graves et parfois mortelles attribuables à une hypersensibilité dans certains cas ou d'étiologie incertaine dans d'autres ont été signalées avec tous les antibiotiques. Ces réactions, qui peuvent être graves, surviennent généralement après l'administration de plusieurs doses et peuvent comprendre l'une ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes : fièvre, éruption cutanée ou réaction dermatologique grave (p. ex., érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, syndrome de Stevens-Johnson), vascularite, arthralgie, myalgie, maladie du sérum, pneumonie allergique, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, insuffisance ou nécrose hépatique aiguë, nécrose hépatique entraînant le décès, anémie (hémolytique ou aplasique entre autres), thrombocytopénie (comprenant le purpura thrombocytopénique thrombotique), leucopénie, agranulocytose, pancytopénie et(ou) autres anomalies hématologiques.

## **Interactions avec les tests de culture**

La puissance de la ciprofloxacine *in vitro* peut interférer avec le test de culture *Mycobacterium spp.* par la suppression de la croissance mycobactérienne, entraînant de faux résultats négatifs des spécimens provenant de patients prenant de la ciprofloxacine.

## **Appareil musculosquelettique**

### **Myasthénie gravis**

**Les fluoroquinolones, la ciprofloxacine comprise, possèdent une activité de blocage neuromusculaire et pourraient exacerber la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie gravis.** Des rapports de pharmacovigilance ont fait état de certains

effets indésirables graves, y compris des décès et des cas exigeant une assistance respiratoire, ont été associés avec l'emploi de fluoroquinolones chez des personnes atteintes de myasthénie gravis. Il faut éviter de prescrire de la ciprofloxacine à des patients qui ont des antécédents connus de myasthénie gravis (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Tendinite**

**La rupture du tendon de l'épaule, de la main ou d'Achilles pouvant exiger une réparation chirurgicale ou entraînant une incapacité prolongée a été signalée chez des patients recevant des quinolones, y compris la ciprofloxacine (voir EFFETS INDÉSIRABLES).**

On doit cesser le traitement par la ciprofloxacine si le patient ressent une douleur, une inflammation ou la rupture d'un tendon. Les patients devraient se reposer et éviter de faire de l'exercice jusqu'à ce que le diagnostic de tendinite ou de rupture de tendon soit exclu hors de tout doute. Le risque de développer une tendinite ou d'être victime d'une rupture de tendon en raison des fluoroquinolones est davantage accru chez les patients plus âgés, généralement ceux qui ont plus de 60 ans, chez les patients prenant des corticostéroïdes, et chez les patients ayant subi une transplantation rénale, cardiaque ou pulmonaire. D'autres facteurs, en plus de l'âge et de l'emploi des corticostéroïdes, qui peuvent indépendamment accroître le risque de rupture de tendon comprennent : activité physique rigoureuse, insuffisance rénale, et troubles antérieurs aux tendons, comme l'arthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture de tendon sont également survenues chez des patients prenant des fluoroquinolones, mais qui ne présentaient pas les facteurs de risque précités. La rupture de tendon peut survenir pendant le traitement ou une fois celui-ci terminé; des cas survenant jusqu'à plusieurs mois après la fin du traitement ont été signalés. On doit cesser le traitement par la ciprofloxacine si le patient présente de la douleur, une enflure, une inflammation ou une rupture d'un tendon. On doit aviser les patients de se reposer aux premiers signes d'une tendinite ou d'une rupture de tendon, et de communiquer avec leur professionnel de la santé en vue de changer de médicament et d'opter pour un antimicrobien non quinolone.

On ne doit pas administrer de ciprofloxacine aux patients qui ont des antécédents de maladies ou de troubles des tendons en relation avec un traitement antérieur par une quinolone.

### **Neuropathie périphérique**

Des cas de polyneuropathie axonale sensitive ou sensitivomotrice atteignant les petits et(ou) les grands axones et entraînant des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou de la faiblesse ont été signalés chez des patients recevant des quinolones, la ciprofloxacine comprise.

Si le patient présente des symptômes de neuropathie, y compris douleur, sensation de brûlure, de picotement, d'engourdissement ou de faiblesse, ou en l'absence de sensations au toucher léger, à la douleur ou à la température, d'un sens de l'orientation, d'une vibration sensorielle et(ou) d'une force motrice, on doit interrompre le traitement par la ciprofloxacine afin de prévenir la survenue d'un état irréversible (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Peau**

#### **Phototoxicité**

Des réactions de phototoxicité modérée ou grave ont été observées chez des patients exposés directement aux rayons du soleil ou aux rayons ultraviolets pendant la prise de médicaments de cette classe. On doit éviter toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. On doit cesser le traitement si une phototoxicité se manifeste.

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

La ciprofloxacine n'est pas recommandée pour le traitement des infections pneumococciques en raison de son efficacité inadéquate contre *Streptococcus pneumoniae*.

## **PRÉCAUTIONS**

**DES RÉACTIONS GRAVES ET D'AUTRES FATALES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS AYANT REÇU DE LA CIPROFLOXACINE ET DE LA THÉOPHYLLINE EN CONCOMITANCE.** Ces réactions comprenaient l'arrêt cardiaque, des convulsions, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Bien que des effets secondaires sérieux de ce genre aient été observés après l'administration de théophylline seule, on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine potentialise ces réactions. S'il n'est pas possible d'éviter l'utilisation concomitante de ces deux agents, on doit à tout le moins surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et ajuster la posologie de cet agent en conséquence.

On n'a signalé que très peu de cas de cristallurie associée à la ciprofloxacine chez l'homme, car l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont cependant été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, généralement dans les urines alcalines. Les patients qui prennent de la ciprofloxacine devraient donc éviter les agents qui alcalinisent l'urine et s'assurer d'être bien hydratés. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

La ciprofloxacine, a-t-on montré, entraîne une photosensibilisation, aussi les patients qui en reçoivent doivent-ils éviter de s'exposer directement au soleil ou à d'autres sources de rayons UV. Interrompre le traitement en cas de photosensibilisation (c.-à-d. réaction évoquant un coup de soleil).

L'emploi prolongé de ratio-Ciprofloxacine peut entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est donc essentiel de surveiller attentivement le patient et de prendre les mesures qui s'imposent si l'on constate une surinfection durant le traitement.

### **Grossesse**

L'innocuité des comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine durant la grossesse n'ayant pas encore été établie, ratio-Ciprofloxacine ne doit être utilisé que si les bienfaits probables pour la mère surpassent les risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE**). Les études animales ont révélé que les comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine ne sont ni embryotoxique, ni tératogènes.

### **Allaitement**

Comme la ciprofloxacine se retrouve dans le lait maternel et qu'elle pourrait avoir des effets secondaires graves chez le nourrisson, on doit décider s'il est préférable d'interrompre l'administration de ratio-Ciprofloxacine ou d'arrêter l'allaitement, selon l'importance du traitement pour la mère et les risques possibles pour le nourrisson (voir **MISES EN GARDE**).

### **Emploi chez les enfants**

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Comme d'autres quinolones, la ciprofloxacine cause de l'arthropathie et de l'ostéochondrose chez les petits de plusieurs espèces animales (voir **MISES EN GARDE, TOXICOLOGIE**).

### **Emploi chez les personnes âgées**

La ciprofloxacine étant en grande partie excrétée par le rein, le risque d'effets indésirables peut être plus élevé chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Insuffisance rénale**

Étant donné que la ciprofloxacine est principalement éliminée par le rein, ratio-Ciprofloxacine doit être administré avec prudence et en doses réduites chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Insuffisance hépatique**

Aucune modification importante de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine n'a été observée dans les études préliminaires menées auprès de patients souffrant de cirrhose hépatique chronique stable (accompagnée d'une insuffisance hépatique légère ou modérée). Toutefois, la cinétique de la ciprofloxacine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique aiguë et de cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique grave) n'a pas été entièrement élucidée. Cela dit, on a observé une augmentation de l'incidence de nausées, de vomissements, de céphalées et de diarrhées chez ces patients (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines**

L'emploi de fluoroquinolones, incluant la ciprofloxacine, peut altérer la capacité du patient à conduire ou à faire fonctionner des machines, en raison de réactions du SNC. Ceci s'applique particulièrement en association avec l'alcool (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Interactions médicamenteuses**

#### **Aliments et produits laitiers**

Bien que la ciprofloxacine puisse être prise avec des aliments et même avec du lait, la consommation simultanée de produits laitiers sans autre denrée devrait être évitée, de même que celle de produits enrichis en calcium, car cela peut donner lieu à une diminution de l'absorption

du médicament. On recommande par ailleurs d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou après la prise d'une quantité importante (> 800 mg) de calcium (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine**

Il semble que les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine n'aient pas d'effets importants sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

### **Antiarythmiques de classe IA ou III**

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on utilise la ciprofloxacine en association avec un antiarythmique de classe IA ou III puisque la ciprofloxacine pourrait avoir un effet additif sur l'intervalle QT (voir **MISES EN GARDE**).

### **Anticoagulants oraux**

L'administration simultanée de ciprofloxacine avec un anticoagulant oral (p. ex., un antagoniste de la vitamine K) peut augmenter ses effets anticoagulants. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les quinolones. Le risque peut varier selon l'infection sous-jacente, l'âge, et l'état général du patient; la contribution de la ciprofloxacine à la hausse du RIN (rapport international normalisé) est difficile à évaluer. On devrait surveiller le RIN fréquemment pendant et peu de temps après la coadministration de ciprofloxacine avec un antagoniste de la vitamine K (p.ex., warfarine et acénocoumarol).

### **Antidiabétiques**

Des troubles de la glycémie, y compris une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalés avec l'emploi de quinolones, incluant la ciprofloxacine, habituellement chez des patients diabétiques recevant en concomitance un antidiabétique oral (surtout des sulfonylurés comme le glyburide/glibenclamide ou le glimépiride) ou de l'insuline.

On recommande que les patients diabétiques surveillent attentivement leur glycémie. Si une réaction hypoglycémique devait survenir chez un patient recevant de la ciprofloxacine, il faut interrompre le traitement sur-le-champ et instaurer un traitement approprié (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Une augmentation du risque de stimulation du SNC et de convulsions a été signalée par suite de l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (le fenbufène) et d'une quinolone (l'énoxacine).

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

La caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine, aussi doit-on éviter de consommer trop de caféine durant le traitement.

Sur administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline), on a signalé une hausse des concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.

### **Cations multivalents**

L'absorption des quinolones, y compris celle de la ciprofloxacine, peut être gravement compromise par l'administration concomitante de produits contenant des cations multivalents, comme les antiacides à base de magnésium et d'aluminium, par les chélateurs polymériques des phosphates tels que le chlorhydrate de sevelamer, le carbonate de lanthane, ainsi que par le sucralfate, les comprimés à croquer/tamponnés ou les formulations pédiatriques en poudre de Videx® (didanosine), les suppléments minéraux ou encore les produits contenant du calcium, du fer ou du zinc. Pareille interaction peut faire en sorte que les concentrations sériques ou urinaires peuvent être considérablement inférieures aux taux souhaités, c'est pourquoi on recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou 6 heures après l'administration de ce type de préparations.

### **Clozapine**

L'administration concomitante de ciprofloxacine à raison de 250 mg pendant 7 jours a provoqué une hausse des concentrations sériques de clozapine et de *N*-desméthylclozapine de 29 % et 31 % respectivement (voir **MISES EN GARDE**).

### **Cyclosporine**

Certaines quinolones, dont la ciprofloxacine, ont été associées à une hausse passagère des taux de créatinine sérique chez des patients qui recevaient de la cyclosporine en concomitance.

### **Duloxétine**

Des études cliniques ont montré que l'utilisation concomitante de duloxétine et de puissants inhibiteurs du CYP450 1A2, tels que la fluvoxamine, peut entraîner une augmentation de l'ASC et de la  $C_{max}$  de la duloxétine. Bien qu'il n'existe pas de données cliniques faisant état d'une interaction possible avec la ciprofloxacine, il faut s'attendre à ce que des effets semblables se produisent en cas d'administration concomitante de ces deux agents.

### **Lidocaïne**

L'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, substance inhibant modérément le CYP450 1A2, réduit de 22 % la clairance de la lidocaïne intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.

### **Méthotrexate**

La sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate peut être inhibée par l'administration concomitante de ciprofloxacine, d'où une hausse possible des taux sériques de méthotrexate et partant, une augmentation du risque de réactions toxiques. Il faut donc surveiller de près les patients sous méthotrexate qui reçoivent de la ciprofloxacine en concomitance avec ce traitement.

### **Métoclopramide**

Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine orale, raccourcissant de ce fait le  $t_{max}$ . Aucun effet n'a cependant été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

### **Phénytoïne**

Des modifications (à la baisse ou à la hausse) des taux sériques de phénytoïne ont été observées chez des patients recevant simultanément de la ciprofloxacine et de la phénytoïne. On recommande donc de surveiller le traitement par la phénytoïne, y compris la mesure des taux

sériques de ce médicament, durant et après l'administration conjointe de ciprofloxacine et de phénytoïne pour prévenir la perte de maîtrise des convulsions associées à une baisse des taux de phénytoïne et les effets indésirables causés par une surdose de phénytoïne, une fois que l'administration de la ciprofloxacine est interrompue chez les patients qui recevaient ces deux agents en concomitance.

### **Probénécide**

Le probénécide bloque la sécrétion de la ciprofloxacine par les tubules rénaux et entraîne donc une augmentation des taux sériques de ciprofloxacine.

### **Ropinirole**

Une étude clinique a montré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, substance inhibant modérément le CYP450 1A2, entraîne une augmentation de la  $C_{max}$  et de l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 % respectivement. La ciprofloxacine peut faire augmenter la toxicité générale du ropinirole.

### **Sildénafil**

La  $C_{max}$  et l'ASC du sildénafil étaient environ deux fois plus élevées après l'administration d'une dose orale de 50 mg en concomitance avec 500 mg de ciprofloxacine. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit de la ciprofloxacine en association avec du sildénafil, en tenant compte des risques et des bienfaits.

### **Sulfate ferreux**

L'administration de doses thérapeutiques orales de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale. On ne doit donc pas administrer ces deux agents en concomitance.

### **Théophylline**

L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une hausse des concentrations plasmatiques et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline. Cette interaction peut entraîner à son tour une augmentation du risque d'effets indésirables associés à la théophylline. Par conséquent, s'il faut absolument administrer ces deux agents en concomitance, on doit surveiller de près les concentrations plasmatiques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

### **Tizanidine**

Une augmentation des concentrations sériques de tizanidine ((de la  $C_{max}$  et de l'ASC de 7 [4 – 21] et de 10 [6 – 24] ordres de grandeur respectivement) a été observée chez des sujets sains d'une étude clinique par suite de l'administration concomitante de ciprofloxacine. La hausse de ces paramètres s'est accompagnée d'une potentialisation des effets sédatifs et hypnotiques. La tizanidine ne doit pas être administrée en concomitance avec la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

ratio-Ciprofloxacine est généralement bien toléré. Au cours des études cliniques menées à l'échelle mondiale, on s'est penché sur l'innocuité de 16 580 traitements par la ciprofloxacine.

L'incidence des réactions indésirables était de 8,0 %. Chez les sujets ayant reçu le traitement par voie orale au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents dont le lien avec la ciprofloxacine est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

**Les effets indésirables ayant un lien possible ou probable avec la ciprofloxacine et qui ont été signalés dans moins de 1 % des cas chez les patients ayant reçu le médicament par voie orale ou intraveineuse dans les études cliniques ou dans des études de pharmacovigilance subséquentes sont présentés ci-dessous.**

**Appareil cardiovasculaire :** Palpitations, phlébite, tachycardie et thrombophlébite. Rares cas ( $\geq 0,01$  %,  $< 0,1$  %) de : hypotension. Très rares cas ( $< 0,01$  %) de : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies de l'électrocardiogramme, bouffées de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur thoracique sous-sternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

**Appareil digestif :** Douleurs abdominales, anorexie, xérostomie, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, jaunisse, stomatite, vomissements, résultats anormaux des épreuves de la fonction hépatique. Rares cas de : candidose (buccale), ictère cholestatique et colite pseudomembraneuse. Très rares cas de : constipation, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hépatomégalie, iléus, augmentation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse menaçant le pronostic vital et possiblement mortelle, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, coloration des dents, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

**Appareil génito-urinaire :** Albuminurie, hématurie. Rares cas de : anomalie de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

**Appareil locomoteur :** Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas chez des patients de tout âge : vague endolorissement, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (tendon de l'épaule, de la main ou d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). La réaction suivante a été signalée dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave) (voir **MISES EN GARDE**).

**Appareil respiratoire :** Dyspnée. Très rares cas de : hoquet, hyperventilation, augmentation de la toux, œdème laryngé, œdème pulmonaire, hémorragie pulmonaire, pharyngite, stridor, modification de la voix.

**Hypersensibilité :** Éruptions cutanées. Rares cas de : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes — comprenant œdème facial, vasculaire ou laryngé —, fièvre médicamenteuse, bulles hémorragiques et petits nodules (papules) croûteux témoignant d'une atteinte vasculaire

(vasculite), hépatite, néphrite interstitielle, pétéchies (hémorragies cutanées ponctuées), prurit, réactions évoquant la maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (potentiellement mortel) (voir **MISES EN GARDE**). Très rares cas de : choc (anaphylactique, potentiellement mortel), éruptions prurigineuses, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques majeurs comprenant la nécrose hépatique (progressant, dans de très rares cas, vers une insuffisance hépatique potentiellement fatale), érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (syndrome de Lyell, potentiellement mortel).

**Organisme entier :** Dorsalgie, douleurs thoraciques, douleurs, douleurs dans les membres, candidose.

**Peau et annexes cutanées :** Prurit, éruptions cutanées, éruptions maculopapuleuses. Rares cas de : réactions de photosensibilité. Très rares cas de : alopecie, œdème de Quincke, éruptions fixes, eczéma photoallergique, pétéchies, urticaire.

**Sang et système lymphatique :** Agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopenie, leucocytopenie, leucocytose, pancytopenie. Rares cas de : perturbation des taux de prothrombine, thrombocytopenie et thrombocytose. Très rares cas de : anémie hémolytique, dépression médullaire (menaçant le pronostic vital) et pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

**Sens :** Vue anormale, dysgueusie, acouphène. Rares cas de : surdité passagère (intéressant principalement les hautes fréquences), agueusie (perturbation du goût). Très rares cas de : chromatopsie, achromatopsie, conjonctivite, opacification de la cornée, diplopie, otalgie, douleur oculaire, parosmie (perturbation de l'odorat), anosmie (généralement réversible à l'arrêt du traitement).

**Système nerveux :** Agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, céphalées, hypoesthésie, hypersudation, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgesie périphérique), rêves anormaux (cauchemars), anxiété, crises d'épilepsie (dont état de mal épileptique), dépression (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) (voir **MISES EN GARDE**).

Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplegie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) et hypertension intracrânienne (dont syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). . Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première dose de ciprofloxacine. Dans ces cas, il faut interrompre l'administration de ciprofloxacine et informer le médecin immédiatement.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Hausse de la créatinine. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : œdème du visage, hyperglycémie (voir **MISES EN GARDE**).

**Autres :** Rares cas de : asthénie (sensation de faiblesse, de fatigue généralisée), décès.

**Paramètres de laboratoire :** Augmentation de la phosphatase alcaline, de l'ALT, de l'AST, de l'azote uréique du sang (urée), des paramètres cholestatiques, de la gammaglutamyltransférase, de la déshydrogénase lactique, de l'azote non protéique et des transaminases ; diminution de l'albuminurie, de la bilirubinémie, de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie et augmentation de la vitesse de sédimentation. Les manifestations suivantes ont été signalées dans de rares cas : acidose, augmentation de l'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie et augmentation de la lipase.

La plupart des effets secondaires signalés n'étaient que légers ou modérés.

Les effets indésirables additionnels suivants, présentés en ordre alphabétique indépendamment de leur fréquence ou de leur association avec le médicament (toutes formulations, posologies durées du traitement et indications confondues), ont été signalés au cours des essais cliniques ainsi que dans les comptes rendus de pharmacovigilance émanant de partout à travers le monde : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, oedème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), épistaxis, dermatite exfoliatrice, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation ébrieuse, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

Bien que sa fréquence soit inconnue, on a signalé une augmentation du rapport international normalisé (RIN) chez les patients traités par des antagonistes de la vitamine K.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.
---

Néphrotoxicité, arthralgie, myalgie et symptômes intéressant le SNC réversibles ont été signalés à la suite du surdosage aigu par voie orale. Par conséquent, outre les mesures d'urgence habituelles, on recommande de surveiller la fonction rénale, de bien hydrater le patient et enfin de lui administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, afin de réduire l'absorption de la ciprofloxacine. Les données obtenues auprès de sujets souffrant d'insuffisance rénale chronique indiquent que seule une petite quantité de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

L'administration de charbon activé le plus tôt possible après le surdosage oral peut permettre de prévenir une hausse excessive de l'exposition générale à la ciprofloxacine.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La détermination de la posologie doit toujours tenir compte de la nature et de la gravité de l'infection, de la sensibilité du microorganisme en cause, de l'état des mécanismes de défense du patient et de sa fonction rénale.

Les comprimés ratio-Ciprofloxacine peuvent être pris avant ou après les repas, mais l'absorption est plus rapide lorsque le sujet est à jeun. Il faut mentionner au patient de boire beaucoup de liquide et de ne pas prendre d'antiacides à base de magnésium ou d'aluminium.

La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise concomitante d'antiacides ou de suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium, de sucralfate, de comprimés à croquer/tamponnés ou de formulations pédiatriques en poudre de Videx<sup>®</sup> (didanosine), de cations métalliques tels que le fer ou encore de préparations multivitaminiques renfermant du zinc (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

Bien que la ciprofloxacine puisse être prise avec des aliments et même avec du lait, la consommation simultanée de produits laitiers sans autre denrée devrait être évitée, de même que celle de produits enrichis en calcium, car cela peut donner lieu à une diminution de l'absorption du médicament. On recommande par ailleurs d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou après la prise d'une quantité importante (> 800 mg) de calcium (voir **PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses**).

### Adultes

Le tableau II ci-dessous indique les doses recommandées de ratio-Ciprofloxacine chez les adultes.

**Tableau II — Posologie recommandée de comprimés ratio-Ciprofloxacine (voie orale)**

Foyer infectieux	Type/Gravité	Dose unitaire	Intervalle posologique	Dose quotidienne
Voies urinaires	Légère/Modérée	250 mg	q 12 h	500 mg
	Grave/Complicquée	500 mg	q 12 h	1000 mg
Prostatite bactérienne chronique	Asymptomatique/Légère/Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg
Voies respiratoires Os et articulations Peau et tissus mous	Légère/Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg
	Grave*/Complicquée	750 mg	q 12 h	1500 mg
Diarrhée infectieuse	Légère/Modérée/Grave	500 mg	q 12 h	1000 mg
Gonorrhée génito-urinaire ou extragénitale	Non compliquée	500 mg	dose unique	500 mg
Fièvre typhoïde	Légère/Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg

Colonisation du rhinopharynx par <i>Neisseria meningitidis</i>	Porteur	750 mg	dose unique	750 mg
Sinusite aiguë	Modérée	500 mg	q 12 h	1000 mg

\* P. ex., pneumonie nosocomiale, ostéomyélite.

La durée moyenne du traitement est d'environ 7 à 14 jours, selon la gravité de l'infection et de la réponse clinique et bactériologique. En règle générale, le traitement doit se poursuivre pendant au moins 3 jours après la disparition des symptômes cliniques, ou encore jusqu'à ce que les cultures soient stériles. Chez les patients souffrant d'ostéomyélite, il peut être nécessaire d'administrer le médicament pendant 6 à 8 semaines au moins, voire jusqu'à 3 mois durant. Une cure de 3 à 5 jours peut être suffisante dans les cas de cystite aiguë chez la femme. En présence de diarrhée infectieuse, un traitement de cinq jours peut être suffisant. La fièvre typhoïde nécessite 14 jours de traitement. En cas de sinusite aiguë, on administrera 500 mg q12h pendant 10 jours et en cas de prostatite bactérienne aiguë, pendant 28 jours.

### Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est principalement excrétée par le rein, mais elle est aussi métabolisée par le foie et partiellement éliminée par voie biliaire et intestinale (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**). Cette voie d'élimination auxiliaire semble compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Malgré cela, on recommande quand même de modifier quelque peu la posologie, en particulier chez les patients souffrant de dysfonction rénale grave. Le tableau ci-après donne un aperçu de l'ajustement posologique recommandé pour ratio-Ciprofloxacine, mais la détermination des concentrations sériques demeure la méthode la plus fiable sur laquelle se baser.

**Tableau III — Dose orale quotidienne maximale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la créatinine sérique**

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

Les doses quotidiennes maximales ne doivent pas être dépassées si la clairance de la créatinine ou sa concentration sérique sont dans les intervalles indiqués ci-dessus.

### Hémodialyse

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent qu'une faible quantité (< 10 %) de ciprofloxacine. Dans le cas des patients en hémodialyse, suivre les recommandations du tableau III. Les jours de dialyse, administrer la dose de ciprofloxacine après la séance.

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 concentration sérique de la créatinine doit représenter une fonction rénale à l'état d'équilibre.

Clairance de la créatinine (mL/sec) :

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

Femmes : Valeur ci-dessus x 0,85

Clairance de la créatinine (mL/min) :

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

Femmes : Valeur ci-dessus x 0,85

### **Insuffisance hépatique**

Aucun ajustement posologique requis.

### **Emploi chez les enfants**

L'innocuité et l'efficacité des comprimés ratio-Ciprofloxacine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. On ne doit donc pas utiliser les comprimés ratio-Ciprofloxacine chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE**).

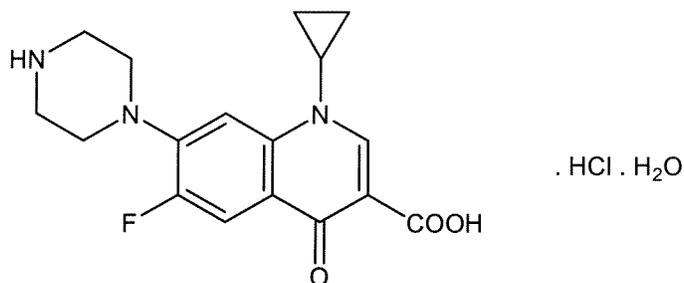
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

**Dénomination commune :** Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

**Structure :**



**Formule moléculaire :** C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> • HCl • H<sub>2</sub>O

**Masse moléculaire :** 385,82 g/mol

**Description :** Le chlorhydrate de ciprofloxacine se présente sous forme de poudre cristalline jaune pâle. Il est soluble dans l'eau. Dans un tampon aqueux (à un pH de 7,4 et à 21 °C), sa solubilité est de 0,19 g/L, alors qu'elle est beaucoup plus élevée lorsque le pH est légèrement acide ou alcalin. À 140 °C, l'eau de cristallisation se perd. Le chlorhydrate de ciprofloxacine se décompose à 307 °C. Dans une solution (1 : 40), son pH se situe entre 3,0 et 4,5. Le pK<sub>a1</sub> est de 6,5 et le pK<sub>a2</sub> est de 8,9, déterminés en utilisant une solution de 3 x 10<sup>-4</sup> M à 25 °C.

### COMPOSITION

**Les comprimés ratio-CIPROFLOXACIN à 250 mg contiennent :** chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 250 mg de ciprofloxacine. **Ingrédients non médicinaux par ordre alphabétique :** amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium et triacétine.

**Les comprimés ratio-CIPROFLOXACIN à 500 mg contiennent :** chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 500 mg de ciprofloxacine. **Ingrédients non médicinaux par ordre alphabétique :** amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane,

glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium et triacétine.

**Les comprimés ratio-CIPROFLOXACIN à 750 mg contiennent :** chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 750 mg de ciprofloxacine. **Ingrédients non médicinaux par ordre alphabétique :** amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium et triacétine.

## **STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE**

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C.

Conserver les doses unitaires entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

### **ratio-CIPROFLOXACIN à 250 mg**

Chaque comprimé pelliculé de couleur blanche portant les inscriptions gravées C93 sur un côté et rph sur l'autre côté. Flacons de 100 comprimés.

### **ratio-CIPROFLOXACIN à 500 mg**

Chaque comprimé pelliculé de couleur blanche portant les inscriptions gravées C92 sur un côté et rph sur l'autre côté. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 100 (10 x 10) doses unitaires.

### **ratio-CIPROFLOXACIN à 750 mg**

Chaque comprimé pelliculé de couleur blanche portant les inscriptions gravées C91 sur un côté et rph sur l'autre côté. Flacons de 50 comprimés.

## RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Cette section contient d'importants renseignements pour le patient au sujet des comprimés ratio-Ciprofloxacine; vous devriez le lire au complet avant de commencer votre traitement. Ces renseignements ne remplacent, en aucun cas, les discussions avec votre médecin ou votre professionnel de la santé concernant votre état de santé ou votre traitement. Cette section ne constitue pas une liste intégrale de tous les risques et bienfaits associés à la prise des comprimés ratio-Ciprofloxacine.

**Comment obtenir votre médicament :** Les comprimés ratio-Ciprofloxacine ne peuvent être prescrits que par un médecin qualifié. Votre médecin vous a prescrit les comprimés ratio-Ciprofloxacine uniquement pour votre usage personnel.

**Nom de votre médicament :** Le nom de votre médicament sous forme de comprimés est ratio-Ciprofloxacine. Il est fabriqué par Teva Canada Limitée.

**À quoi sert votre médicament :** Les comprimés ratio-Ciprofloxacine servent à traiter les infections chez les hommes et les femmes de 18 ans et plus.

Les comprimés ratio-Ciprofloxacine ne doivent pas être utilisés pour traiter d'autres infections. N'en donner à personne d'autre même si leur état est semblable au vôtre. Si vous avez des inquiétudes relatives à votre état de santé ou votre médicament, parlez-en à votre médecin. Seul votre médecin peut déterminer si les comprimés ratio-Ciprofloxacine vous conviennent.

### **Que sont les comprimés ratio-Ciprofloxacine?**

Sous forme de comprimés, ratio-Ciprofloxacine est un antibiotique de la classe des quinolones qui renferme l'ingrédient actif, ciprofloxacine. ratio-Ciprofloxacine est formulé pour être pris en deux prises par jour pour détruire les bactéries qui causent l'infection. Vous devriez communiquer avec votre médecin si votre état ne s'est pas amélioré ou s'il s'est aggravé pendant la prise des comprimés ratio-Ciprofloxacine.

ratio-Ciprofloxacine est offert en trois teneurs de comprimés : 250 mg, 500 mg et 750 mg. Le comprimé à 250 mg est blanc, pelliculé et porte les inscriptions gravées C93 sur un côté et rph sur l'autre côté. Le comprimé à 500 mg est blanc, pelliculé et porte les inscriptions gravées C92 sur un côté et rph sur l'autre côté. Le comprimé à 750 mg est blanc, pelliculé et porte les inscriptions gravées C91 sur un côté et rph sur l'autre côté.

### **Quand et comment dois-je prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine?**

- On doit prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine deux fois par jour, à intervalles de 12 heures, à environ la même heure chaque jour, avec des aliments ou à jeun.
- On ne doit pas prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine uniquement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou des jus fortifiés au calcium; cependant, les comprimés ratio-Ciprofloxacine peuvent être pris avec un repas qui contient ces produits.
- Vous devriez éviter la consommation excessive de caféine pendant votre traitement par les comprimés ratio-Ciprofloxacine.

- Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure habituelle, vous pouvez la prendre plus tard dans la journée. Ne prenez pas plus de deux doses des comprimés ratio-Ciprofloxacine par jour, même si vous avez oublié une dose.
- Avalez les comprimés ratio-Ciprofloxacine entiers. **NE PAS SÉPARER, ÉCRASER OU MÂCHER LE COMPRIMÉ.**

Vous devrez prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine tant et aussi longtemps que vous le prescrira votre médecin, même une fois que vous commencerez à vous sentir mieux. Cesser de prendre un antibiotique trop vite peut se solder par un échec de la guérison de votre infection.

### **Qui ne devrait pas prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine?**

Vous ne devez pas prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine si vous avez déjà fait de graves réactions à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans ce médicament ou au groupe d'antibiotiques connus sous le nom de « quinolones. » Avant de prendre ce médicament, avisez votre médecin si vous avez des antécédents de crises (voir **Qu'y a-t-il dans votre médicament?**)

Vous ne devriez pas prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine si vous prenez actuellement de la tizanidine pour traiter votre spasticité. Les concentrations de tizanidine pourraient augmenter et provoquer davantage d'effets secondaires comme la somnolence, l'endormissement et l'hypotension.

L'emploi des comprimés ratio-Ciprofloxacine n'est pas recommandé pendant la grossesse ou l'allaitement, car les effets sur l'enfant à naître ou sur le nourrisson demeurent inconnus. Si vous êtes enceinte ou si devenez enceinte pendant votre traitement par les comprimés ratio-Ciprofloxacine, parlez-en avec votre médecin avant de prendre ce médicament.

L'emploi des comprimés ratio-Ciprofloxacine n'est pas recommandé pour les personnes de moins de 18 ans.

### **Quels sont les effets secondaires possibles des comprimés ratio-Ciprofloxacine?**

Les comprimés ratio-Ciprofloxacine sont généralement bien tolérés. Les effets secondaires les plus fréquents, qui sont habituellement d'intensité légère, incluent la nausée et la diarrhée. Les antibiotiques de la classe des quinolones peuvent aussi provoquer vomissements, éruption cutanée et douleur/inconfort abdominal. Si ces symptômes persistent, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des symptômes comme une grave diarrhée (selles liquides ou sanguinolentes), fièvre, douleur abdominale, vous pourriez avoir contracté une colite à *Clostridium difficile* (inflammation des intestins). Dans ce cas, cessez de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine et contactez sans tarder votre professionnel de la santé.

Vous devriez faire preuve de prudence en ce qui concerne la conduite automobile ou le fonctionnement de machines jusqu'à ce que vous soyez certain que les comprimés ratio-Ciprofloxacine ne provoquent pas, chez vous, des étourdissements.

De rares cas de réactions allergiques ont été signalés chez des patients recevant des quinolones, y compris la ciprofloxacine, même après une seule dose. Si vous développez de l'urticaire, de la

difficulté à respirer, une enflure de la langue, la gorge, le visage, des démangeaisons, de graves réactions cutanées ou d'autres symptômes d'une grave réaction allergique, sollicitez des soins médicaux d'urgence sans tarder. Si vous présentez une éruption cutanée, vous devriez cesser de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine et appeler votre professionnel de la santé.

Certains patients traités par des antibiotiques de la classe des quinolones peuvent devenir plus sensibles aux rayons du soleil ou aux rayons ultraviolets comme ceux qu'on utilise dans les salons de bronzage. Vous devriez éviter toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant votre traitement par les comprimés ratio-Ciprofloxacine.

Les quinolones, la classe d'antibiotiques à laquelle appartient les comprimés ratio-Ciprofloxacine, ont, dans de rares occasions, été associés à l'inflammation des tendons. Si vous ressentez de la douleur, une enflure ou une rupture de tendon, vous devriez cesser de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine, vous reposer, éviter tout exercice physique et appeler votre professionnel de la santé.

Le traitement par un antibiotique de la classe des quinolones, y compris les comprimés ratio-Ciprofloxacine, peut aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Si vous souffrez de myasthénie grave, ne prenez pas les comprimés ratio-Ciprofloxacine.

Des neuropathies (problèmes au niveau des nerfs) ont été signalées chez des patients prenant des quinolones, y compris les comprimés ratio-Ciprofloxacine. En cas de symptômes de neuropathie, comme douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement et/ou faiblesse, ou de réduction de la perception de la température, du toucher ou des vibrations, vous devriez cesser de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine et contacter votre médecin sans tarder.

Des crises convulsives ont également été signalées chez des patients traités par des antibiotiques quinolones, y compris la ciprofloxacine. Si vous avez déjà été victime de crises par le passé, assurez-vous de prévenir votre médecin de vos antécédents de crises. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont, dans de rares occasions, été associées à d'autres événements du système nerveux central comme confusion, tremblements, mal de tête (céphalée), hallucinations, dépression, agitation, insomnie, anxiété, nervosité et, rarement, 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 dépression, idées suicidaires ou réactions psychotiques, cessez de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) et communiquez sans tarder avec votre médecin.

Des cas de graves troubles hépatiques et d'insuffisance hépatique ont été associés à l'emploi de la ciprofloxacine. En cas de symptômes de troubles hépatiques, tels que jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, nausées, vomissements, douleur abdominale ou démangeaisons, cessez de prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine et communiquez sans tarder avec votre médecin.

Les autres effets secondaires comprennent crampes, troubles de la coordination (démarche instable), étourdissements, évanouissement, malaise, gaz, augmentation du tonus musculaire, inflammation des articulations, rythme cardiaque irrégulier (altération du rythme cardiaque), perte d'appétit, perte

d'audition (bourdonnement d'oreilles), migraine, douleur musculaire, éruption cutanée pustuleuse, troubles du sommeil, troubles de l'odorat, transpiration, troubles du goût et troubles de la vue.

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.

### **Surdosage**

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Qu'en est-il de mes autres médicaments?**

Il est important d'informer votre professionnel de la santé si vous prenez d'autres médicaments et suppléments, y compris les produits suivants :

- Théophylline ou VIDEX<sup>®</sup> (didanosine) sous forme de comprimé tamponné à croquer ou de poudre à usage pédiatrique.
- D'autres médicaments, y compris des anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumerol), 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 antiarythmiques, qui peuvent interagir avec les comprimés ratio-Ciprofloxacine.
- Antiacides, multivitamines, et autres suppléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, du fer ou du zinc, dont tous peuvent interférer avec l'absorption des comprimés ratio-Ciprofloxacine, ce qui pourrait nuire à son efficacité. Vous devriez prendre les comprimés ratio-Ciprofloxacine soit deux (2) heures avant ou six (6) heures après avoir pris ces produits.
- Les antidiabétiques (p. ex. glibenclamide, glimépiride et insuline), car l'association de la ciprofloxacine à ces médicaments peut causer une baisse de la glycémie.
- Évitez la consommation excessive de caféine (p.ex., café).

### **Qu'y a-t-il dans votre médicament?**

Chaque comprimé ratio-Ciprofloxacine contient 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine, sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine. Les autres ingrédients sont: amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylméthylcellulose, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice, stéarate de magnésium et triacétine.

### **Rappelez-vous de :**

- Prendre votre dose de comprimés ratio-Ciprofloxacine deux fois par jour.
- Compléter votre traitement par les comprimés ratio-Ciprofloxacine même si vous vous sentez mieux.
- Ne pas utiliser les comprimés ratio-Ciprofloxacine pour une autre indication et de n'en

- donner à personne.
- Garder les comprimés ratio-Ciprofloxacine et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Ces renseignements ne remplacent aucunement les discussions que vous avez avec votre médecin ou votre professionnel de la santé concernant votre médication ou votre traitement.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

## MICROBIOLOGIE

### Mécanisme d'action

La ciprofloxacine 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.

### Résistance au médicament

Comme les autres fluoroquinolones, la ciprofloxacine possède un mécanisme d'action différent de celui des pénicillines, des céphalosporine, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux agents de ces classes peuvent s'avérer sensibles à la ciprofloxacine et autres fluoroquinolones. Il n'existe pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibactériens appartenant aux classes mentionnées ci-dessus *In vitro*, la résistance à la ciprofloxacine se développe tranquillement après plusieurs étapes de mutation. La résistance à la ciprofloxacine en raison de mutations spontanées survient à une fréquence générale située entre  $<10^{-9}$  et  $1 \times 10^{-6}$ .

### 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 Gram-positifs et aérobiques

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

*Staphylococcus aureus* (seulement les souches sensibles à la méthicilline)

*Staphylococcus epidermidis* (seulement les souches sensibles à la méthicilline)

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

### Microorganismes gram-négatifs et aérobiques

*Campylobacter jejuni*

*Proteus mirabilis*

*Citrobacter diversus*

*Proteus vulgaris*

*Citrobacter freundii*

*Providencia rettgeri*

*Enterobacter cloacae*

*Providencia stuartii*

*Escherichia coli*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Haemophilus influenzae*

*Salmonella typhi*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Serratia marcescens*

*Klebsiella pneumoniae*

*Shigella boydii*

*Moraxella catarrhalis*

*Shigella dysenteriae*

*Morganella morganii*

*Shigella flexneri*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Shigella sonnei*

Les données suivantes, provenant d'essais *in vitro*, sont disponibles, **mais leur portée clinique demeure inconnue.** La ciprofloxacine présente des concentrations minimales inhibitrices (MCI)

*in vitro* de 1 µg/mL ou moins contre la plupart (≥ 90 %) des souches de microorganismes suivants; cependant, l'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine dans le traitement d'infections patentées provoquées par ces microorganismes n'ont pas été établies dans le cadre d'essais cliniques appropriés et bien contrôlés.

### Microorganismes Gram-positifs et aérobiques

*Staphylococcus haemolyticus*

*Staphylococcus hominis*

### Microorganismes Gram-négatifs et aérobiques

*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 *Burkholderia cepacia* et certaines des souches de *Stenotrophomonas maltophilia* sont résistantes à la ciprofloxacine tout comme la majorité des bactéries anaérobiques, 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 (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inocula dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères énumérés dans le **tableau IV**

**Méthodes de diffusion :** Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Pour une des méthodes de diffusion standardisées, on doit utiliser des 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 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères énumérés dans le **tableau IV**. L'interprétation implique la corrélation du diamètre obtenu à l'aide du disque dans l'épreuve de sensibilité avec la CMI pour la ciprofloxacine.

**Tableau IV - Critères d'interprétation de la sensibilité par rapport à la ciprofloxacine**

Espèces	CMI (µg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15

Espèces	CMI (µg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Espèces de <i>Staphylococcus</i> sensibles à la méthicilline	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Haemophilus influenzae</i>	≤ 1 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥ 21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤ 1 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥ 21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤ 1 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	≥ 4 <sup>c</sup>	≥ 21 <sup>d</sup>	16-20 <sup>d</sup>	≤ 15 <sup>d</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,06 <sup>e</sup>	0,12 - 0,5 <sup>e</sup>	≥ 1 <sup>c</sup>	≥ 41 <sup>f</sup>	28-40 <sup>f</sup>	≤ 27 <sup>f</sup>

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

<sup>a</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement aux épreuves de sensibilité à microdilution en milieu liquide (bouillon) avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* à l'aide du *Haemophilus Test Medium (HTM)*. (1)

<sup>b</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux tests avec *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectués à l'aide du *Haemophilus Test Medium (HTM)*. (2)

<sup>c</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement aux épreuves de sensibilité à microdilution en milieu liquide (bouillon) avec les streptococcies dans un bouillon Mueller-Hinton à teneur en cations contrôlée avec 2-5 % de sang de cheval lysé.

<sup>d</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux tests effectués pour les streptococcies à l'aide d'une base agar-agar Mueller-Hinton avec supplément de 5 % de sang de mouton et incubation dans 5 % de CO<sub>2</sub>.

<sup>e</sup> Cette norme d'interprétation s'applique uniquement à la méthode de dilution en milieu gélosé avec une base agar-agar de GC et un supplément de croissance défini à 1 %.

<sup>f</sup> Cette norme de diamètre de zone n'est applicable qu'aux méthodes de diffusion en gélose ou méthodes des disques gélosés avec une base agar-agar de GC et un supplément de croissance défini à 1 %.

<sup>g</sup> L'absence actuelle de données relatives aux souches résistantes nous empêche de définir tout résultat autrement que par le terme « sensible ». Les souches dont les résultats de CMI suggèrent la « non sensibilité » devraient être soumises à un laboratoire de référence pour des tests plus approfondis.

Si le résultat indique que la souche est sensible, cela signifie qu'il y a de fortes chances que le microorganisme soit inhibé aux concentrations normalement obtenues dans le sang. Un résultat indiquant une sensibilité « intermédiaire » doit être jugé équivoque et commande la reprise de l'épreuve si le microorganisme n'est pas entièrement sensible à un autre antibiotique utilisable en clinique. L'obtention d'un tel résultat signifie que l'antibiotique peut être employé s'il est possible d'administrer de fortes doses ou encore s'il s'agit de traiter une région de l'organisme où le médicament se concentre. La catégorie « intermédiaire » constitue également une zone tampon qui empêche certains facteurs techniques mineurs non contrôlables de donner lieu à de graves erreurs d'interprétation.

**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 V. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau V.

**Tableau V- Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité**

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

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

a Cet intervalle ne s'applique que dans le cas de *H. influenzae* ATCC 49247 testé par la méthode de microdilution en bouillon dans un milieu de culture HTM. (1)

b *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 testé par la méthode de dilution en milieu gélosé avec de la gélose GC contenant 1 % de supplément de croissance défini, incubé à 35-37 °C pendant 20-24 heures dans une atmosphère contenant 5 % de CO<sub>2</sub>. (2)

c *C. jejuni* ATCC 33560 testé par la méthode de microdilution en bouillon de Mueller Hinton ajusté en cations contenant 2,5 à 5 % de sang hémolysé de cheval, incubé dans une atmosphère microaérophile à 36-37 °C pendant 48 heures et à 42 °C pendant 24 heures, respectivement.

d Ces valeurs limites ne sont applicables que pour *H. influenzae* ATCC 49247 testé avec le milieu de culture HTM. (2)

e Ces valeurs limites ne sont applicables que pour les tests menés avec *N. gonorrhoeae* ATCC 49226 par la méthode de diffusion avec disques en milieu gélosé avec de la gélose GC enrichie de 1 % de supplément de croissance défini.

## PHARMACOLOGIE

### PHARMACOLOGIE ANIMALE

#### Effets sur la libération d'histamine

L'administration de doses uniques de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine par voie intraveineuse à 9 chiens anesthésiés (avec 25 mg/kg i.v. de thiopental sodique, suivi d'une perfusion continue d'un mélange de 0,04 mg/kg/h de fentanyl et de 0,25 mg/kg/h de déhydrobenzopéridol) a entraîné des modifications circulatoires semblables à celles que cause la libération d'histamine, à savoir : réduction de la pression sanguine, du débit cardiaque et de la vitesse d'augmentation maximale de la pression dans le ventricule gauche (dp/dt<sub>max</sub>) et augmentation de la fréquence cardiaque. L'administration simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilamine par voie i.v. a contrecarré cet effet de libération d'histamine. Aucun signe de libération d'histamine n'a été observé chez les animaux conscients.

Des expériences menées *in vitro* sur des mastocytes isolés de rat ont également indiqué que la ciprofloxacine, en concentrations de 0,1 à 100 mg/L, entraîne un effet de libération d'histamine.

### **Effets bronchodilatateurs**

On a testé les effets de la ciprofloxacine sur la trachée isolée du cochon d'Inde, à la concentration de 0,0001 à 10 mg/mL. La ciprofloxacine a produit une relaxation légère, mais significative du muscle lisse des voies respiratoires, effet qui par ailleurs dépendait de la dose administrée. Elle n'a cependant aucun effet à ces doses sur la contraction induite par la leucotriène D4 ou l'histamine.

### **Effets sur le SNC**

De la ciprofloxacine a été administrée à raison de 0, 10, 20 et 100 mg/kg *p.o.* à 4 groupes de 1 chat chacun sous anesthésie au chloralose-uréthane. Aucun effet n'a été observé sur la transmission neuromusculaire, le réflexe de flexion ou la pression sanguine.

### **Effets gastro-intestinaux**

De la ciprofloxacine a été administrée à raison de 0, 10, 30 et 100 mg/kg *p.o.* à 4 groupes de 20 souris chacun, 40 minutes avant l'administration d'une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet n'a été observé sur la durée du transit intestinal du charbon. Par ailleurs, aucune lésion gastrique n'a été observée chez les animaux, sacrifiés 5 heures après l'administration de doses de 0, 30 ou 100 mg/kg à 3 groupes de 20 rats chacun.

L'administration de 0, 10 et 100 mg/kg ciprofloxacine par voie intraduodénale à 3 groupes de 8 rats chacun n'a produit aucune augmentation de la sécrétion basale d'acide gastrique.

### **Effets sur la glycémie et les triglycérides sériques**

On a administré de la ciprofloxacine à raison de 0, 3, 10 et 30 mg/kg par injection intraveineuse à 4 groupes de 6 rats à jeun chacun. Une augmentation légère (par rapport au groupe témoin), mais significative de la glycémie a été observée 60 et 240 minutes à la suite de ce traitement chez les animaux ayant reçu les doses de 3 et 10 mg/kg respectivement, mais non chez ceux ayant reçu la dose de 30 mg/kg.

Soixante minutes après le traitement, tous les groupes d'animaux présentaient une réduction légère mais significative des triglycérides sériques, cependant cet effet n'était pas relié à la dose. Les taux de triglycérides des animaux ayant reçu 30 mg/kg étaient légèrement élevés 120 minutes après le traitement.

## **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

### **Pharmacocinétique**

Par rapport à l'administration par voie i.v., la biodisponibilité relative des comprimés oraux de ciprofloxacine est de 70 % à 80 %.

Une absorption gastro-intestinale rapide et complète a été observée à la suite de l'administration par voie orale de doses uniques de 250 mg, 500 mg et 750 mg de ciprofloxacine à des groupes de 3 volontaires masculins en bonne santé (âge :  $22,8 \pm 3,5$  ans ; poids :  $68,5 \pm 9,4$  kg).

Les concentrations sériques maximales ( $C_{\max}$ ) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes 1 à 2 heures après l'administration par voie orale. La surface totale sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps a également augmenté en fonction de la dose. Douze heures après l'administration de doses de 250 mg, 500 mg et 750 mg, la concentration moyenne sérique était respectivement de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L. La demi-vie d'élimination sérique ( $t_{1/2}$ ) se situait entre 4 et 6 heures (Tableau VI et Figure 1).

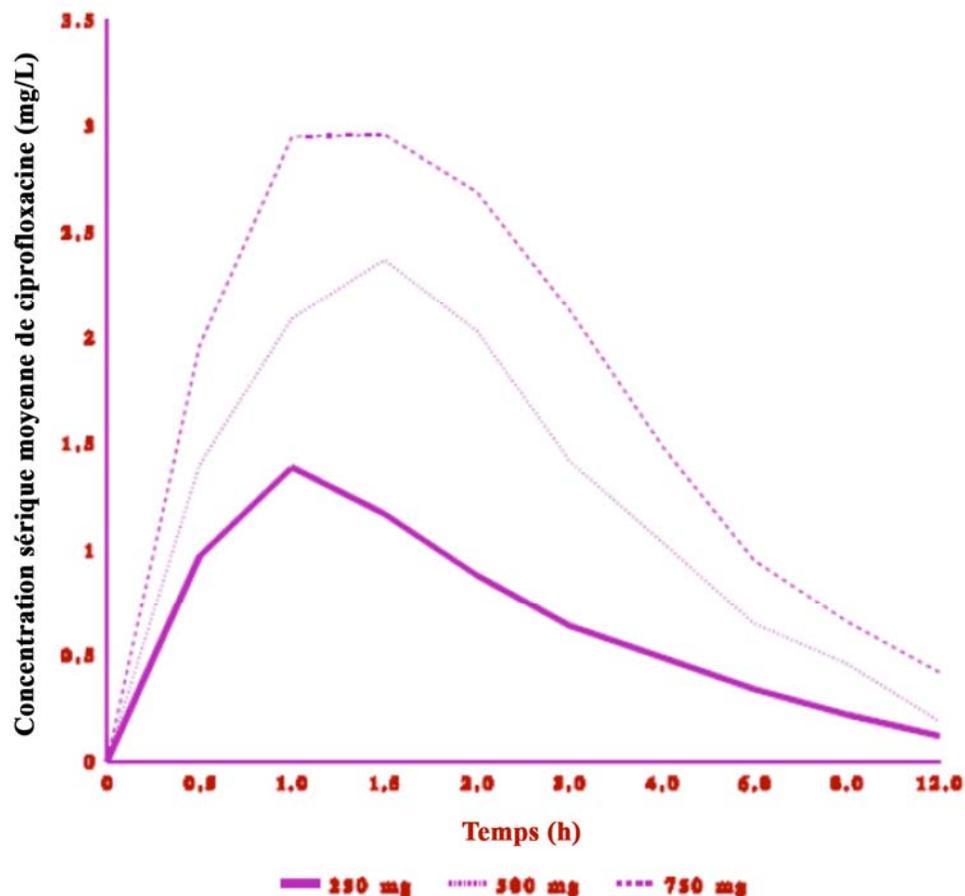
**Tableau VI — Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine mesurés à la suite de doses orales uniques à des volontaires en bonne santé.**

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

Des résultats semblables ont été obtenus à la suite de l'administration de doses multiples aux 12 heures pendant 7 jours.

**Tableau VII — Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'équilibre chez des volontaires sains.**

<b>Schéma</b>	<b>ASC (mg•h/L)</b>	<b><math>C_{\max}</math> (mg/L)</b>	<b><math>t_{\max}</math> (h)</b>
Ciprofloxacine 500 mg p.o. q 12 h	13,7 ( $ASC_{0-12}$ )	2,97	1,23



**Figure 1. Concentration sérique moyenne de ciprofloxacine après administration de doses orales uniques.**

### **Métabolisme et excrétion**

La ciprofloxacine est excrétée en grande partie telle quelle par le rein et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. De petites concentrations de 4 métabolites ont été signalées. Ce sont la déséthylènciprofloxacine (M<sub>1</sub>) (1,8 %), la sulfociprofloxacine (M<sub>2</sub>) (5,0 %), l'oxociprofloxacine (M<sub>3</sub>) (9,6 %) et la formylciprofloxacine (M<sub>4</sub>) (0,1 %).

Environ 94 % de la dose a été récupérée dans les urines et les fèces des cinq jours suivant l'administration par voie orale d'une dose unique de 259 mg de ciprofloxacine marquée au <sup>14</sup>C à 6 volontaires mâles en bonne santé (âge : 25,0 ± 1,46 ans ; poids : 70,0 ± 3,39 kg). La radioactivité s'est principalement retrouvée dans les urines (55,4 %). Dans l'urine comme dans les fèces, c'est la ciprofloxacine inchangée qui était à l'origine de la plus grande partie de la radioactivité mesurée (45 % et 25 % de la dose respectivement). L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les métabolites était de 18,8 %.

Le tableau VIII présente les données de collecte d'urine provenant d'un autre essai où des sujets en santé se sont vus administrer une dose unique de ciprofloxacine sous forme de comprimé (voir tableau VIII).

**Tableau VIII - Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

Heures après l'administration d'une dose unique				
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
<b>Concentration urinaire en mg/L (± É.T.)</b>				
250 mg <i>per os</i>	205 (± 89)	163 (±145)	101(±65)	32 (±28)
500 mg <i>per os</i>	255 (± 204)	358 (±206)	117 (±86)	26 (±10)
750 mg <i>per os</i>	243 (± 143)	593 (±526)	169 (±131)	55 (±36)
<b>Quantité excrétée en mg (± É.T.)</b>				
dose de 250 mg	54,38 (± 36,22)	26,79 (±11,78)	22,84 (±6,79)	8,90 (±4,25)
dose de 500 mg	64,51 (± 25,06)	47,37 (±15,65)	39,54 (±11,17)	15,52 (±5,39)
dose de 750 mg	68,90 (± 41,85)	72,43 (±33,13)	61,07 (±21,68)	28,11(±7,64)

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de 107 mg de ciprofloxacine radiomarquée au <sup>14</sup>C à six hommes en bonne santé (âge : 23,7 ± 1,89 ans, poids : 80,2 ± 3,45 kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été recouvrée dans les fèces, suggérant que l'extraction hépatique et l'excrétion biliaire constituent une voie de clairance extrarénale pour la ciprofloxacine. L'excrétion biliaire de la ciprofloxacine a été directement mise en évidence chez douze (12) patients (âgés 28-58 ans) avec un drain de Kehr. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été observée 4 heures après l'administration, par voie orale, d'une dose unique de 500 mg de ciprofloxacine.

## FACTEURS INFLUENÇANT LA PHARMACOCINÉTIQUE

### Vieillessement

La C<sub>max</sub> et l'ASC sériques de la ciprofloxacine étaient significativement plus élevées après administration d'une dose orale unique de 250 mg à 4 femmes et 6 hommes âgés (âge : 67 ± 4 ans ; poids : 65 ± 6 kg) jouissant d'une fonction rénale normale pour leur âge qu'après administration à 10 jeunes hommes (âge : 24 ± 3 ans ; poids : 72 ± 9 kg). Le temps requis pour atteindre les concentrations sériques de pointe, la demi-vie d'élimination globale et la quantité de ciprofloxacine récupérée dans les urines étaient semblables dans les deux groupes d'âges.

**Tableau IX — Pharmacocinétique de la ciprofloxacine chez les personnes âgées et chez de jeunes volontaires en bonne santé après administration orale d'un seul comprimé dosé à 250 mg.**

Paramètre	Personnes âgées en bonne santé (moyenne ± ÉT)	Jeunes volontaires en bonne santé (moyenne ± ÉT)
C <sub>max</sub> (mg/L)	1,8 ± 0,5	1,3 ± 0,4
t <sub>max</sub> (h)	1,2 ± 0,3	1,2 ± 0,1
t <sub>1/2</sub> (h)	3,7 ± 0,9	3,3 ± 0,6
ASC <sub>totale</sub> (mg•h/L)	7,25 ± 2,45	5,29 ± 1,21

Dose récupérée dans les urines après 24 heures (%)	43	43
--	----	----

### **Insuffisance rénale**

La ciprofloxacine est principalement excrétée par le rein, mais elle est aussi métabolisée par le foie et partiellement éliminée par voie biliaire et intestinale. Cette voie d'élimination auxiliaire semble compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Malgré cela, on recommande quand même de modifier quelque peu la posologie, en particulier chez les patients souffrant de dysfonction rénale grave.

La pharmacocinétique d'une dose orale unique de 250 mg de ciprofloxacine a été comparée chez 6 patients (5 hommes et 1 femme de  $51 \pm 9$  ans) jouissant d'une fonction rénale normale (voir Groupe I, Tableau X), 6 patients (3 hommes et 3 femmes de  $63 \pm 6$  ans) souffrant d'insuffisance rénale (voir Groupe II, Tableau X) et 5 patients (2 hommes et 3 femmes de  $63 \pm 6$  ans) souffrant d'insuffisance rénale terminale et traités par hémodialyse (voir Groupe III, Tableau X). Une augmentation importante de l'ASC a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, de même qu'une prolongation de la demi-vie d'élimination (d'environ le double) et une diminution de la clairance rénale.

L'hémodialyse n'a entraîné qu'une diminution minimale des concentrations plasmatiques. Compte tenu des concentrations retrouvées dans le dialysat, on peut estimer que moins de 2 % de la dose est éliminée par dialyse en 4 heures, ce qui est inférieur à la quantité éliminée dans les urines en 24 heures chez les patients du Groupe II (voir Tableau X).