

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr **CIPROFLOXACIN**

(comprimés de ciprofloxacine, USP)

250 mg, 500 mg et 750 mg

ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate de ciprofloxacine)

Antibactérien

Sanis Health Inc.

333 Champlain Street, Suite 102

Dieppe, New Brunswick

E1A 1P2

www.sanis.com

DATE DE RÉVISION :

Le 12 mai 2015

Numéro de contrôle : 184002

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	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	20
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	26
MICROBIOLOGIE.....	35
TOXICOLOGIE	39
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	47

Pr CIPROFLOXACIN

Comprimés de ciprofloxacine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 250, 500 et 750 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) peut être indiqué pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles.

Infections des voies respiratoires

Exacerbation aiguë de la bronchite chronique causée par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Pneumonie aiguë causée par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Sinusite aiguë causée par :

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

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

Infections des voies urinaires

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

Citrobacter diversus

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella oxytoca

Morganella morganii

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marcescens

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus faecalis

Cystite aiguë non compliquée chez les femmes, causées par *Escherichia coli*

Prostatite bactérienne chronique

Infections causées par :

Escherichia coli

Infections de la peau et des tissus mous

Infections causées par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Proteus vulgaris

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

Staphylococcus epidermidis
Streptococcus pyogenes

Infections des os et des articulations

Infections causées par :

Enterobacter cloacae
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens
Staphylococcus aureus

Diarrhée infectieuse (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué)

Infections causées par :

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

Porteurs de méningocoques

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

Fièvre typhoïde (fièvre entérique)

Infections causées par :

Salmonella paratyphi
Salmonella typhi

Gonorrhée non compliquée

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

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

CONTRE-INDICATIONS

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) est contre-indiqué chez les sujets qui ont présenté une hypersensibilité à la ciprofloxacine, ou à d'autres quinolones, ou à un des excipients.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'innocuité et efficacité de CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) chez les enfants, les adolescents (moins de 18 ans), les femmes enceintes et celles qui allaitent n'a pas encore été établie (voir Populations particulières : Grossesse, Allaitement et Enfants ci-dessous).

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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

Cardiovasculaire

Trouble Cardiaque : On a démontré que ciprofloxacine allongeait l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'espace QT. Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments qui peuvent allonger l'espace QT (p. ex. antiarythmiques 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'espace QT, hypokaliémie non corrigée) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Cytochrome P₄₅₀

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des enzymes 1A2 du CYP₄₅₀. La prudence s'impose quand on administre la ciprofloxacine à des patients qui prennent d'autres médicaments

inhibés par la même voie enzymatique (p. ex. théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine, et clozapine). En effet, en raison de l'inhibition de la clairance métabolique de ces médicaments par la ciprofloxacine, il peut y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments pouvant causer des effets secondaires spécifiques (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Endocrinien/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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile* : La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibactériens, y compris la ciprofloxacine. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entérocolyte mucomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibactérien quelconque. La MACD a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'un antibactérien.

Le traitement par un antibactérien peut modifier la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à la survenue de la MACD. La MACD peut causer une morbidité et une mortalité significatives et résister au traitement antimicrobien.

Si l'on soupçonne ou confirme la présence de la MACD, il faut prendre les mesures thérapeutiques voulues. Si la MACD est bénigne, elle répond en général à l'arrêt du traitement par l'antibactérien non dirigé contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien efficace contre *C. difficile*. Comme les médicaments qui inhibent le péristaltisme peuvent retarder l'élimination de *C. difficile* et de ses toxines, ils ne doivent pas être utilisés pour traiter la MACD. Il faut au besoin faire une évaluation chirurgicale, car dans certains cas graves, une chirurgie peut être nécessaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

céphalées et diarrhée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'être humain**).

Musculosquelettique

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, de graves effets 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 la ciprofloxacine chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **EFFETS 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 EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut cesser le traitement par la ciprofloxacine 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 un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, 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 la ciprofloxacine 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.

La ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

Neurologique

SNC et effets psychiatriques : Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris la ciprofloxacine. La ciprofloxacine peut aussi provoquer une stimulation du système nerveux central (SNC) susceptible d'entraîner tremblements, agitation, sensations ébrieuses, confusion, hallucinations,

dépression, nervosité, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers un comportement autodestructeur. Ces réactions peuvent survenir dès la première prise du médicament. Si ces réactions surviennent, il faut cesser d'administrer la ciprofloxacine et prendre les mesures qui s'imposent. Comme toutes les quinolones, la ciprofloxacine doit être administrée avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC, comme l'artériosclérose cérébrale grave, l'épilepsie et d'autres facteurs qui prédisposent aux convulsions ou qui abaissent le seuil convulsif (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Neuropathie périphérique : Des rares cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits et/ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Rénal

Dans de rares cas, une cristallurie liée à la ciprofloxacine a été observée chez l'humain puisque l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, généralement dans l'urine alcaline. Il importe de bien hydrater les patients traités par la ciprofloxacine et d'éviter que l'urine soit alcaline. Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne recommandée.

Comme la ciprofloxacine est surtout éliminée par le rein, les comprimés de CIPROFLOXACIN doivent être administrés avec prudence et à une dose réduite chez les patients qui présentent une altération de la fonction rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'être humain**).

Sensibilité/résistance

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

L'administration de ciprofloxacine doit être interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline et de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des

antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines pressives et assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques.

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

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

L'utilisation prolongée des comprimés CIPROFLOXACIN pourrait entraîner la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est donc essentiel de surveiller étroitement le patient, et de prendre les mesures qui s'imposent si une surinfection survient pendant le traitement.

Peau

Phototoxicité : On a montré que la ciprofloxacine produisait des réactions de photosensibilisation. Des réactions phototoxiques modérées ou graves ont été observées chez les patients exposés au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant le traitement par des médicaments de cette famille. Éviter l'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. Abandonner le traitement en cas de phototoxicité (p. ex. réactions cutanées semblables à un coup de soleil).

Populations particulières

Grossesse : L'innocuité du chlorhydrate de ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. Les comprimés d'CIPROFLOXACIN ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes, à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités** ci-dessus). Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été associé au chlorhydrate de ciprofloxacine au cours des études effectuées sur les animaux.

Allaitement : La ciprofloxacine passe dans le lait humain. Comme la ciprofloxacine pourrait avoir des effets indésirables graves chez les nourrissons, il faut décider de cesser soit l'allaitement, soit le traitement par CIPROFLOXACIN, en tenant compte de l'importance du

traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités** ci-dessus).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **TOXICOLOGIE**). Au cours d'expériences sur les animaux, des lésions aux articulations portantes et une impotence fonctionnelle ont été observées chez les jeunes rats et les chiots, mais non chez les porcelets sevrés (voir **TOXICOLOGIE**). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage.

Gériatrie : Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand en présence d'une altération de la fonction rénale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'être humain**).

Théophylline

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT LA CIPROFLOXACINE ET LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE. Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des effets indésirables semblables ont été signalés chez des patients recevant la théophylline 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 sériques de théophylline et faire les modifications nécessaires de la posologie.

Surveillance et essais de laboratoire

Interaction avec les essais : 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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables associés au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements

indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Les comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine sont généralement bien tolérés. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale (1991), 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité. La fréquence des réactions indésirables a été de 8,0 %. Chez des sujets recevant un traitement par voie orale au cours d'études cliniques, les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

Effets indésirables moins courants associés au médicament déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Organisme entier : dorsalgie, douleurs thoraciques, douleurs, douleurs aux membres, candidose.

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

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

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

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

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 ET PRÉCAUTIONS**).

Musculosquelettique : 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), 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 ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

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

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

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

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

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

La plupart des effets indésirables signalés ont été décrits comme étant d'intensité légère ou modérée.

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : arythmie, flutter auriculaire, diasth se hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), épistaxis, dermatite exfoliatrice, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation  briuse, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), parano ia, phobie, épanchement pleural, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace Q-T (moins d'un cas par million), calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes (moins d'un cas par million), psychose toxique,

absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire (moins d'un cas par million), tachycardie ventriculaire (moins d'un cas par million), vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Antiarythmiques de la classe IA ou III : Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA ou III. La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

Duloxétine : Au cours d'études cliniques, on a démontré que l'administration concomitante de duloxétine et de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, tels que la fluvoxamine, pouvait entraîner une augmentation de l'ASC et de la C_{max} de la duloxétine. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques sur une interaction possible avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante produise des effets semblables.

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

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

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

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

Méthotrexate : Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine. Il pourrait s'ensuivre une élévation des concentrations plasmatiques de méthotrexate, ce qui est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate. Par conséquent, les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.

Métoclopramide : Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui écourte le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.

Cations polyvalents : L'administration concomitante d'une quinolone, y compris la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique, tels que le sévélamer, le sucralfate et Videx^{MC} (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la quinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures à celles recherchées. La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après la prise de ces préparations.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Il a aussi été signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (énoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de convulsions.

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

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

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. Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.

Théophylline : L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de théophylline et une prolongation de la demi-vie d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires

liés à la théophylline. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

Tizanidine : Au cours d'une étude clinique menée auprès de sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C_{\max} multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C_{\max}]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine. L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif. La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Vitamine K : L'administration simultanée de ciprofloxacine et de la vitamine K peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. 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 de la vitamine K (p. ex. warfarine et acénocoumarol).

Interactions médicament-aliment

Caféine et autres dérivés des xanthines : On a démontré que la caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. L'ingestion exagérée 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.

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

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

Interactions médicament-plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Des interactions avec des analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

Voici les posologies recommandées pour les comprimés de CIPROFLOXACIN :

Tableau 1 : Posologies recommandées pour les comprimés de CIPROFLOXACIN

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

* p. ex., pneumonie nosocomiale, ostéomyélite

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

Altération de la fonction rénale

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, 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 sur l'adaptation de la posologie de la ciprofloxacine. Cependant, la surveillance des concentrations sériques 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 créatinine mg/100 ml
	Orale	
31 à 60	1000 mg	1,4 à 1,9
≤ 30	500 mg	≥ 2,0

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

Hémodialyse

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, se servir du tableau 2 pour déterminer la posologie. Les jours de dialyse, administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

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

Clairance de la créatinine (ml/s) =

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

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

Unités traditionnelles (ml/min) =

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

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

Altération de la fonction hépatique

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. CIPROFLOXACIN ne doit pas être administré chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) peut être administré avant ou après les repas. L'absorption est plus rapide à jeun. Il faut recommander aux patients de boire beaucoup et d'éviter de consommer des produits laitiers et de prendre des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

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

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

SURDOSAGE

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

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et la synthèse des protéines par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces observations donnent à penser que la ciprofloxacine pourrait posséder deux modes d'action bactéricides : l'un résulterait de l'inhibition de l'ADN gyrase et l'autre pourrait être indépendant de l'ARN et de la synthèse des protéines.

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

Pharmacocinétique

(Voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain**)

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

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

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

Métabolisme : De faibles concentrations de quatre métabolites ont été observées. Les métabolites sont la déséthylènegiprofloxacine (M1), la sulfociprofloxacine (M2),

l'oxociprofloxacine (M3) et la formylciprofloxacine (M4). Les métabolites 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.

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

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les comprimés de CIPROFLOXACIN entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Teneurs offertes :

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) à 250 mg

Comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé de forme ronde, biconvexe, estampé « CR 250 » d'un côté et « > » de l'autre, renfermant du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 250 mg de ciprofloxacine.

Boîtes de 100 comprimés offerts en plaquettes alvéolées en papier d'aluminium et film de PVC/PE/PVDC de 10 comprimés, flacon HDPE de 100 et 500.

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) à 500 mg

Comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé en forme de capsule, biconvexe, estampé « CR 500 » d'un côté et « > » de l'autre, renfermant du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 500 mg de ciprofloxacine.

Boîtes de 100 comprimés offerts en plaquettes

CIPROFLOXACIN (comprimés de ciprofloxacine, USP) à 750 mg

alvéolées en papier d'aluminium et film de PVC/PE/PVDC de 10 comprimés, flacon HDPE de 100 et 500.

Comprimé pelliculé blanc ou blanc cassé en forme de capsule, biconvexe, estampé « CR 750 » d'un côté et « > » de l'autre, renfermant du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 750 mg de ciprofloxacine.

Boîtes de 100 comprimés offerts en plaquettes alvéolées en papier d'aluminium et film de PVC/PE/PVDC de 10 comprimés, flacon HDPE de 50 et 100.

Composition :

Alcool polyvinylique, amidon de maïs, amidon de maïs, pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, chlorhydrate de ciprofloxacine, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale (silice colloïdale anhydre), dioxyde de titane, eau purifiée, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium, et talc.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

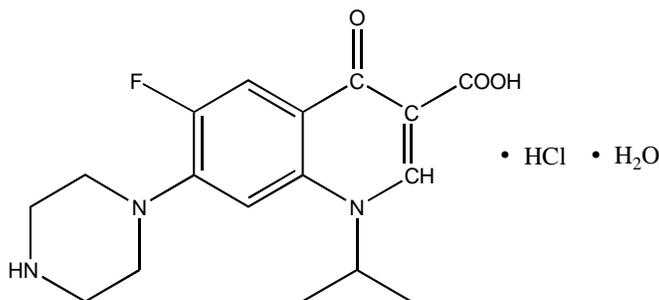
Principe actif

Nom propre : Chlorhydrate de ciprofloxacine, USP

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3HCl \cdot H_2O$; 385,8

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune pâle modérément soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'éthanol, presque insoluble dans l'acétone, l'acétate d'éthyle et le dichlorure de méthane.

<u>Profil de solubilité par pH :</u>	<u>pH</u>	<u>Solubilité</u>
	1	12 mg/ml
	2	36 mg/ml
	3	39 mg/ml
	4	42 mg/ml
	5	36 mg/ml
	6	38 mg/ml
	7	38 mg/ml
	8	38 mg/ml

Valeurs de pH et de pKa : pH d'une solution aqueuse à 2,5 % variant de 3,0 à 4,5
pKa₁ de 6,1 et pKa₂ de 8,7

Point de fusion : De 318 à 320 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude sur la biodisponibilité a été réalisée chez des sujets à jeun afin de comparer les comprimés CIPROFLOXACIN et un produit de référence canadien, Cipro[®] (Bayer Inc.). L'étude croisée, effectuée en aveugle, avec répartition aléatoire et permutation, portait sur la bioéquivalence de doses uniques des deux formulations de ciprofloxacine à 750 mg. Les données de pharmacocinétique sont présentées dans le tableau suivant.

Étude croisée avec permutation Dose unique (1 x 750 mg) Sujets à jeun – données mesurées pour la ciprofloxacine Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)

Paramètre	Test [†]	Référence*	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (ng*h/ml)	16 020 16 293 (19)	15 219 15 437 (17)	105
ASC _I (ng*h/ml)	16 196 16 468 (19)	15 390 15 607 (17)	105
C _{max} (ng/ml)	2 930 2 982 (20)	2 851 2 877 (14)	103
¹ T _{max} (h)	1,33 (31)	1,34 (34)	
¹ T _½ (h)	5,71 (11)	5,77 (12)	

[†] CIPROFLOXACIN 750 mg (Sanis Health Inc., Canada)

* Cipro[®] 750 mg est fabriqué par Bayer Inc., Canada. Acheté au Canada.

¹ exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) uniquement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à 9 chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie i.v., suivi d'une perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzépéridol [0,25 mg/kg/h]). La ciprofloxacine a entraîné des modifications circulatoires

similaires à celles associées à la libération d'histamine. Une diminution de la tension artérielle, du débit cardiaque et du taux d'accroissement maximal de la pression dans le ventricule gauche (dp/dt_{max}) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histamino-libérateurs ont été neutralisés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrillamine. Aucun signe de libération d'histamine chez les animaux éveillés n'a été observé.

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

Effets bronchodilatateurs

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

Effets sur le SNC

Des doses de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à 4 chats anesthésiés par le chloralose-uréthane. Aucun effet sur la transmission neuromusculaire, le réflexe des muscles fléchisseurs ni la tension artérielle n'a été constaté.

Effets gastro-intestinaux

La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 groupes de 20 souris à raison de 0, 10, 30 ou 100 mg/kg, 40 minutes avant l'administration d'une suspension de charbon à 15 %. Aucun effet sur le transit intestinal du charbon n'a été constaté. Aucune lésion gastrique n'a été observée chez les 3 groupes de 20 rats sacrifiés 5 heures après avoir reçu des doses de 0, 30 ou 100 mg/kg.

Lorsque la ciprofloxacine a été administrée par voie intraduodénale à 3 groupes de 8 rats à raison de 0, 10 ou 100 mg/kg, aucune augmentation de l'acidité gastrique basale n'a été relevée par la perfusion de l'estomac.

Effet sur le glucose sanguin et les triglycérides sériques

Quatre groupes de 6 rats à jeun ont reçu des injections intraveineuses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg, 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 3 groupes étaient légèrement, mais significativement plus basses 60 minutes après l'administration. Cet effet n'était pas proportionnel à la dose. Cependant, après 120 minutes, les concentrations étaient légèrement

élevées dans le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

Pharmacologie chez l'être humain

Pharmacocinétique

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

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

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes 1 à 2 heures après l'administration orale. Les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont aussi augmenté proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes, 12 heures après l'administration de 250, 500 et 750 mg, étaient de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sérique ($t_{1/2}$) étaient de 4 à 6 heures (tableau 3 et figure 1).

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine après l'administration de doses uniques à des volontaires sains (voies orale et i.v.)

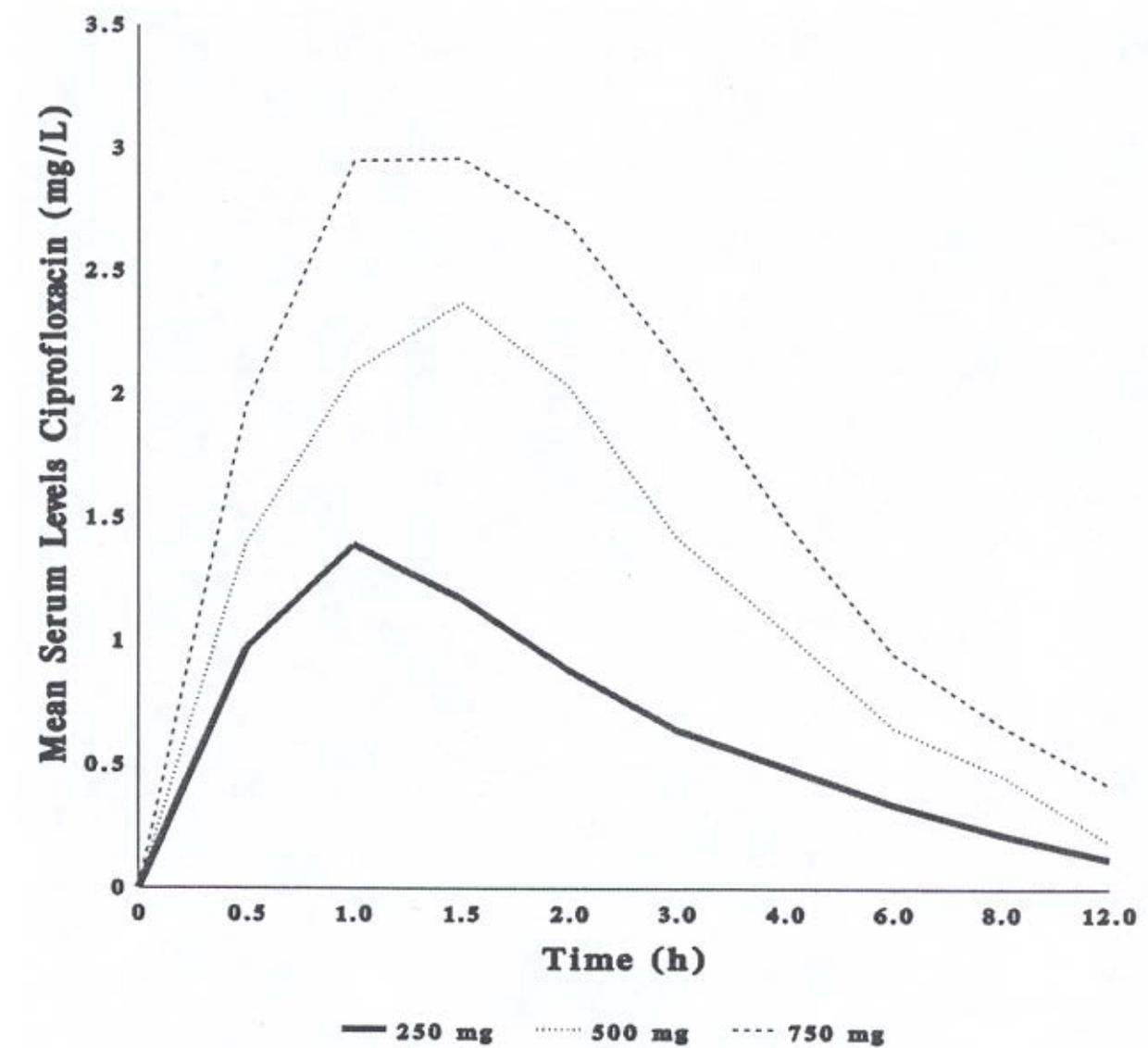
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
C_{max} (mg/l)	1,42	2,60	3,41
$T_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
AUG _{0-∞} (mg•h/L)	5,43	10,60	15,03
t_{max} (h)	1,11	1,11	1,56

Des valeurs similaires ont été obtenues après l'administration orale de doses multiples toutes les 12 heures pendant 7 jours (tableau 4).

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Posologie	ASC ₀₋₁₂ (mg•h/L)	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)
Ciprofloxacine à 500 mg p.o. q 12 h	13,7 (ASC ₀₋₁₂)	2,97	1,23

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



Métabolisme et excrétion

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, à un degré moindre, par voie extrarénale. De petites concentrations des 4 métabolites suivants ont été

observées : déséthylènciprofloxacine (M1) (1,8 %), sulfociprofloxacine (M2) (5,0 %), oxociprofloxacine (M3) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M4) (0,1 %).

Après l'administration orale d'une seule dose de 259 mg de ciprofloxacine marquée au ^{14}C à 6 volontaires sains de sexe masculin (âge : $25,0 \pm 1,46$ ans; poids : $70,0 \pm 3,39$ kg), environ 94 % de la dose a été récupérée dans l'urine et les fèces au cours des 5 jours suivants. La radioactivité a, en grande partie (55,4 %), été retrouvée dans l'urine. La ciprofloxacine sous forme inchangée représentait la principale fraction radioactive décelée et dans l'urine et dans les fèces, soit respectivement 45 et 25 % de la dose. L'excrétion totale (urine et fèces) de tous les métabolites était de 18,8 %.

Le tableau 5 présente les données d'un autre essai au cours duquel des sujets sains ont reçu un seul comprimé de ciprofloxacine.

Tableau 5 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine

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

Facteurs influençant les paramètres pharmacocinétiques

Âge (personnes âgées)

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

Tableau 6 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et jeunes après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 250 mg

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

Altération de la fonction rénale

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale unique d'une dose de 250 mg à 6 sujets (5 hommes, 1 femme; âge : 51 ± 9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir groupe I, tableau 7), à 6 sujets (3 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, tableau 7) et à 5 sujets (2 hommes, 3 femmes; âge : 63 ± 6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, tableau 7). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC était significativement plus grande, la demi-vie d'élimination était plus longue (environ le double) et la clairance rénale était moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minimale des concentrations plasmatiques. D'après les concentrations observées dans le dialysat, pas plus de 2 % de la dose ne serait éliminée par la dialyse pendant 4 heures, ce qui est moindre que la quantité excrétée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir tableau 7).

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l'administration orale unique d'une dose de 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/s/1,73 m ²) (ml/min/1,73 m ²)	Parameter					
		C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)	Demi-vie (h)	ASC totale (mg*h/ml)	Clairance rénale (ml/min)	% de la dose dans l'urine (0 à 24 heures)
I	>1,0 (> 60)	1,52 (± 0,21)	1,0 (± 0,0)	4,4 (± 0,2)	6,94 (± 0,97)	232,9 (± 44,8)	37,0 (± 3,7)
II	< 0,33 (< 20)	1,70 (± 0,41)	1,7 (± 0,5)	8,7 (± 0,9)	14,36 (± 3,5)	18,3 (±3,5)	5,3 (±1,7)
III	Insuffisance rénale terminale traitée par l'hémodialyse	2,07 (± 0,23)	1,6 (± 0,2)	5,8 (± 0,9)	15,87 (± 2,0)		

Altération de la fonction hépatique

Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Au cours d'une étude, 7 patients présentant une cirrhose et 7 volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de de la ciprofloxacine i.v. d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

Nourriture

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

Théophylline

Des études sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, ce qui produit une élévation des concentrations sériques de théophylline et une hausse du risque d'effets indésirables, entre autres sur le SNC.

Caféine et autres dérivés des xanthines

La ciprofloxacine réduit l'élimination 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.

Antiarythmiques de la classe IA ou III : Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA ou III. La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Cations polyvalents

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

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

Clozapine : L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg 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 ET PRÉCAUTIONS**).

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

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

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. Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.

Antagonistes de la vitamine K : L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un antagoniste de la vitamine K peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. 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 de la vitamine K (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 ($V_{d\text{aire}}$) de la ciprofloxacine, évalué à partir des données cinétiques recueillies après l'administration orale, était d'environ 3,5 L/kg, ce qui semble indiquer une diffusion tissulaire importante.

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

Des doses uniques de 100, 150 ou 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse à 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 second 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 ($V_{d\text{éd}}$) 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 8 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 8 : Diffusion de la ciprofloxacine dans les tissus et les liquides humains

Tissu/liquide	N ^{bre} de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles cutanées	6	500 mg per os	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 - 6
Os	4	750 mg per os	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 - 4
Tissu des organes Génitaux féminins	18	500 mg per os	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 - 4
Tissu prostatique	1	500 mg per os	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg per os	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 - 4
Sécrétions nasales	20	500 mg per os	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 - 3

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. 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

<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Shigella sonnei</i>

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

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

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, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 9.

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 inoculum 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 présentés au tableau 9.

Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Tableau 9 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

Espèce	CMI (µg/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 0,15 ^e	≤ 1 ^e	≥ 41 ^f	28 à 40 ^f	≤ 27 ^f

Abréviations : I = sensibilité intermédiaire; CMI = concentration minimale inhibitrice; µg = 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 Norme valable 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 10. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau 10.

Tableau 10 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

Souche	Écart des CMI (µg/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 and 0,03 à 0,12 ^c	-

Abréviations : ATCC = American Type Culture Collection; CMI = concentration minimale inhibitrice;

µg = 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 microaérophile 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 aiguë

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

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

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

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

Administration orale : Des doses de jusqu'à 500 mg/kg ont été tolérées par des rats et n'ont causé aucune lésion. Chez les singes, une cristallurie et des altérations dans les tubules rénaux ont été observées dans le groupe recevant la dose la plus élevée (135 mg/kg).

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

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

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

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

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

Test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris (positif)
Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V₇₉ (négatif)
Test de transformation des cellules embryonnaires de hamster syrien (négatif)
Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)
Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)
Test de réparation de l'ADN sur 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 tolérabilité

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

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

La perfusion lente de la ciprofloxacine réduit le risque de précipitation de cristaux par rapport à la perfusion rapide.

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. CLSI Document M7-A8, Vol. 29, No. 2. Eighth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
2. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. CLSI Document M2-A10 Vol. 29, No. 1. Tenth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009
3. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 :644-645.
4. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4) :754-762.
5. 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.
6. 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.
7. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(2) :111-115.
8. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Marshal-Stark J, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly, *Respiration* 1987;51 :292-295.
9. 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.
10. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. Document M45-A2. Second Edition ed. CLSI, Wayne, PA.2010.

11. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5) :784-786.
12. Fass RJ. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1986 Nov;18 Suppl D:153-7.
13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31 :148-150.
14. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A) :202-207.
15. 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.
16. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31 :709-712.
17. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinou C, Stefanou J, Daphnis E. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986;5 :232-235.
18. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL. Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37 :633-637.
19. 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.
20. 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.
21. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. *Thorax*. 1988 Sep;43(9):715-9.
22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987;2031 :1040.

23. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30 :260-266.
24. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luethy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(3) :350-352.
25. 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.
26. 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.
27. Raof S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;84 (Suppl. 4A) :115-118.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35(Suppl) :61P.
29. 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.
30. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 291-296, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
31. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl. D.) :21-29.
32. 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.
33. 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.

34. Monographie de CIPRO[®], CIPRO[®] I.V., CIPRO[®] I.V. EN MINI-SACS et de la SUSPENSION BUVABLE CIPRO[®] (Bayer Inc., Canada), Date de révision : 23 janvier 2012. Numéro de contrôle de la présentation : 150473.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr CIPROFLOXACIN

Comprimés de ciprofloxacine, USP

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'approbation de la vente de CIPROFLOXACIN au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur CIPROFLOXACIN. Pour toute question relative au médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

CIPROFLOXACIN est conçu pour le traitement d'infections survenant chez des hommes ou des femmes âgés de plus de 18 ans. CIPROFLOXACIN ne doit pas être utilisé pour traiter des infections dans d'autres cas.

Les effets de ce médicament :

CIPROFLOXACIN est un antibiotique de la famille des quinolones qui contient de la ciprofloxacine comme ingrédient actif. CIPROFLOXACIN est formulé pour une administration deux fois par jour afin de tuer les bactéries qui causent l'infection. Vous devez contacter votre médecin si votre maladie ne s'est pas améliorée ou si elle empiré en prenant CIPROFLOXACIN.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- Ne prenez pas CIPROFLOXACIN si vous prenez la tizanidine (Zanaflex®) pour le traitement de la spasticité, car les concentrations de tizanidine peuvent augmenter, ce qui pourrait aggraver les effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension.
- Ne prenez pas CIPROFLOXACIN si vous êtes allergique à la ciprofloxacine, à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones ou à tout ingrédient non médicinal que contiennent ces produits (voir Ingrédients non médicinaux)

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de ciprofloxacine, USP

Ingrédients non médicinaux :

Les comprimés d'CIPROFLOXACIN contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : alcool

polyvinylique, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc.

Présentation :

Comprimés de 250, 500 et 750 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre CIPROFLOXACIN, discutez avec votre médecin ou votre pharmacien si l'une des situations suivantes s'applique à vous :

- si vous avez des antécédents de convulsions;
- Il n'est pas recommandé de prendre CIPROFLOXACIN durant la grossesse ou l'allaitement, les effets sur le fœtus et le nourrisson n'étant pas connus. Si vous êtes enceinte ou envisagez le devenir, ou si vous allaitez, veuillez le dire à votre médecin.
- Il n'est pas recommandé de prendre CIPROFLOXACIN si vous avez moins de 18 ans

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec CIPROFLOXACIN comprennent :

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique VIDEX® (didanosine)
- d'autres médicaments, notamment des antagonistes de la vitamine K tels que : warfarine, acénocoumarol, glyburide, phénytoïne, duloxétine, tizanidine, méthylxanthines, caféine, sévélamer, sucralfate, clozapine, ropinirole, lidocaïne, sildénafil, pentoxifylline, et certains médicaments pour le cœur appelés antiarythmiques, qui peuvent interagir avec CIPROFLOXACIN
- les antiacides, multivitamines et autres compléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, de l'aluminium, du fer ou du zinc, qui peuvent tous entraver l'absorption d'CIPROFLOXACIN et en bloquer l'action. Vous devez prendre CIPROFLOXACIN deux heures avant ou six heures après la prise de ces produits
- Éviter d'ingérer une quantité excessive de caféine (par ex. du café)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Vous ne devez pas prendre CIPROFLOXACIN seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois prendre CIPROFLOXACIN avec un repas qui contient de tels produits.

Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par CIPROFLOXACIN.

Ne donnez pas ce médicament à d'autres personnes, même si elles ont un problème similaire. Si vous avez des préoccupations concernant votre maladie ou votre médicament, parlez-en à votre médecin. Seul votre médecin est en mesure de déterminer si CIPROFLOXACIN est approprié pour vous.

Dose habituelle :

CIPROFLOXACIN doit se prendre deux fois par jour, à douze heures d'intervalle, à environ les mêmes heures chaque jour, avec de la nourriture ou sur un estomac vide.

Avaler les comprimés CIPROFLOXACIN entiers. **NE PAS DIVISER, MÂCHER OU ÉCRASER LES COMPRIMÉS.**

Vous devez prendre CIPROFLOXACIN pendant la durée prescrite par votre médecin, même si vous commencez à vous sentir mieux. Si vous cessez de prendre l'antibiotique trop tôt, votre infection pourrait ne pas être guérie.

Surdose :

Les symptômes d'une surdose de la ciprofloxacine comprennent notamment des problèmes urinaires et des douleurs articulaires et musculaires.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre le médicament à l'heure habituelle, prenez-le plus tard. Vous ne devez pas prendre plus de deux doses par jour de CIPROFLOXACIN, même si vous avez oublié de prendre une dose.

EFFETS SECONDAIRES ET LES MESURES À PRENDRE

CIPROFLOXACIN est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus fréquents, qui sont habituellement légers, comprennent la nausée et la diarrhée. Les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent aussi causer des vomissements, des éruptions cutanées et des douleurs/gênes abdominales. Si ces symptômes persistent, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Si vous éprouvez des symptômes comme une diarrhée sévère (liquide ou sanglante), de la fièvre, des douleurs abdominales, vous avez peut-être une colite causée par *Clostridium difficile* (une inflammation intestinale). Si cela se produit, arrêtez de prendre CIPROFLOXACIN et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Vous devez user de prudence pour conduire ou faire fonctionner des machines, jusqu'à ce que vous ayez la certitude qu'CIPROFLOXACIN ne vous cause pas d'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, des difficultés à respirer, une enflure de la langue, de la gorge et du visage, des démangeaisons, des réactions cutanées graves ou d'autres symptômes de réaction allergique grave, sollicitez immédiatement un traitement d'urgence. Si vous développez une réaction cutanée, vous devez arrêter de prendre CIPROFLOXACIN et appeler votre professionnel de la santé.

Certains patients qui prennent des antibiotiques de la famille des quinolones peuvent devenir plus sensibles à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets comme ceux qui sont utilisés dans les salons de bronzage. Vous devez éviter toute exposition excessive à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets pendant que vous prenez CIPROFLOXACIN.

Les quinolones, une classe d'antibiotiques incluant CIPROFLOXACIN, ont été associés, dans de rares cas, à une inflammation des tendons. Si vous éprouvez de la douleur, une enflure ou une rupture d'un tendon, vous devez arrêter de prendre CIPROFLOXACIN, vous reposer, éviter l'activité physique et communiquer avec votre professionnel de la santé.

Le traitement par un antibiotique de la famille des quinolones, y compris par CIPROFLOXACIN, peut

aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie gravis. Si vous avez la myasthénie gravis, n'utilisez pas CIPROFLOXACIN.

On a rapporté des cas de neuropathie (des problèmes touchant les nerfs) chez des patients qui recevaient des quinolones, y compris CIPROFLOXACIN. Si vous éprouvez des symptômes de neuropathie comme des sensations de douleur, de brûlure, de fourmillement, d'engourdissement ou de faiblesse, vous devez arrêter de prendre CIPROFLOXACIN et communiquer immédiatement avec votre médecin.

Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris la ciprofloxacine. Si vous avez déjà subi des crises épileptiques dans le passé, ne manquez pas de faire savoir à votre médecin que vous avez des antécédents de crises épileptiques. Dans de rares cas, les quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associés à d'autres effets indésirables touchant le système nerveux central, dont : confusion, tremblements, maux de tête, hallucinations, dépression, agitation, insomnie, anxiété, nervosité et rarement, pensées suicidaires.

Si vous remarquez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés dans cette section, ou si vous avez des préoccupations concernant les effets secondaires que vous pourriez éprouver, veuillez en aviser votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet		Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils Médicaux sans tarder
Peu fréquent	Organisme <ul style="list-style-type: none"> • Douleur au dos, à la poitrine, aux extrémités 	√
	Cardiovasculaire <ul style="list-style-type: none"> • Rythme cardiaque rapide ou irrégulier, inflammation des veines • Hypotension • Douleur à la poitrine, arrêt cardiaque (crise de cœur), trouble cérébrovasculaire, bouffées de chaleur, hypertension 	√ √ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET LES MESURES À PRENDRE		
Symptôme/effet		Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils Médicaux sans tarder
	Digestif <ul style="list-style-type: none"> • Douleur abdominale, anorexie, sécheresse de la bouche, dyspepsie • enflure de l'abdomen, inflammation intestinale, diarrhée (liquide ou sanglante) • vomissements 	√ √ √
	Hypersensibilité <ul style="list-style-type: none"> • Éruptions cutanées • Réactions allergiques, hépatite • Choc, éruptions prurigineuses, fièvre • photosensibilité 	√ √ √ √
	Métabolique <ul style="list-style-type: none"> • Œdème (enflure) du visage 	√
	Musculosquelettique <ul style="list-style-type: none"> • Douleur persistante, douleur ou enflure articulaire, rupture d'un tendon, tendinite, douleur musculaire 	√
	Système nerveux <ul style="list-style-type: none"> • Agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, tremblements • Paresthésie (troubles de la sensibilité), dépression, troubles du sommeil, migraine 	√ √
	Autre <ul style="list-style-type: none"> • Asthénie (fatigue généralisée) 	√
	Appareil respiratoire <ul style="list-style-type: none"> • Essoufflement 	√
	Sens particuliers <ul style="list-style-type: none"> • Vision anormale, altération du goût 	√
	Appareil génito-urinaire <ul style="list-style-type: none"> • Sang dans l'urine 	√

Cette liste des effets secondaires n'est pas exhaustive. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus pendant que vous prenez CIPROFLOXACIN, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

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 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^{MC} Canada à 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.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur,

Sanis Health Inc.
333 Champlain Street, suite 102
Dieppe New Brunswick
E1A 1P2

1-866-236-4076
Email : quality@sanis.com

Ce dépliant a été préparé par Sanis Health Inc.

Dernière révision : Le 12 mai 2015