

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr CIPROFLOXACINE  
INJECTABLE**

**Perfusion intraveineuse de ciprofloxacine  
à 0,2 %**

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

**Stérile**

**Agent antibactérien**

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive  
Oakville, Ontario  
L6H 6R4

Date de préparation:  
le 14 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 205617

# Pr CIPROFLOXACINE INJECTABLE

Perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %

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

Stérile

Agent antibactérien

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

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

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) peut être indiquée pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches susceptibles des microorganismes indiqués :

#### Infections des voies respiratoires

Pneumonie aiguë causée par :

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

*Streptococcus pneumoniae*

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

### **Septicémie**

Causée par :

*Escherichia coli*

*Salmonella typhi*

### **Os**

Causé par :

*Enterobacter cloacae*

*Pseudomonas aeruginosa*

### **Infections intra-abdominales compliquées seulement avec une utilisation en combinaison avec la métronidazole :**

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Causés par :

*Escherichia coli*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Klebsiella pneumoniae*

*Bacteroides fragilis*

Remarque : la plupart des bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*, sont résistantes à la ciprofloxacine. La ciprofloxacine ne doit donc pas être utilisée comme unique agent pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées. Lors des essais cliniques, l'efficacité contre *Enterococcus* sp. n'était que de 75 %.

**Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles (en combinaison avec la piperacilline sodique)**

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

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. Un traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE 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.

**Personnes âgées (> 65 ans) :**

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus important chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée. Aucune modification de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans dont la fonction rénale est normale. Toutefois, comme la fonction rénale de certaines personnes âgées est réduite en raison de leur âge avancé, des précautions doivent être prises lors de la détermination de la posologie pour ces patients et une surveillance de leur fonction rénale pourrait s'avérer utile (voir **PHARMACOLOGIE CLINIQUE** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**Enfants :**

L'innocuité de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) chez les patients pédiatriques n'a pas encore été établie. 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. Par conséquent, la ciprofloxacine n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

**CONTRE-INDICATIONS**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à %) est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à tout antibiotique de la famille des 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****Sérieuses mises en garde et précautions**

**L'innocuité de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE chez les patients pédiatriques et les adolescents (âgés de moins de 18 ans), les femmes enceintes et les femmes qui allaitent n'a pas été établie.**

**Des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine par injection et la théophylline de façon concomitante.**

**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.**

### **Troubles cardiaques**

**On a démontré que la 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 **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Effets sur le système nerveux central (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. Des cas d'état de mal épileptique ont également été signalés.** La Ciprofloxacine injectable peut aussi provoquer une stimulation du système nerveux central (SNC) susceptible d'entraîner étourdissements, tremblements, agitation, sensations ébrieuses, confusion, hallucinations, dépression, nervosité, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent évoluer vers des idées suicidaires et des comportements d'automutilation, tels que tentative de suicide ou suicide. Ces réactions peuvent survenir même après la première dose de ciprofloxacine. Si une de ces réactions survient, il faut cesser d'administrer la ciprofloxacine et prendre les mesures qui s'imposent. La CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit être administrée avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui pourraient prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains médicaments et dysfonctionnement rénal) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Cytochrome P450**

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des enzymes 1A2 du CYP450. Il faut faire preuve de prudence 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 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 PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses.)

### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité 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 ou à d'autres traitements d'urgence. Certaines réactions ont été accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une hypotension/d'un choc, de crises d'épilepsie, 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'un rash ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline ou 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, rash 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, pancytopénie ou autres anomalies hématologiques.

### **Appareil digestif**

#### **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 aller d'une diarrhée légère à une colite mortelle. Il est important d'en envisager le diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, d'entéocolite mucomembraneuse, de mégacôlon 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 importantes. La MACD peut s'avérer réfractaire aux traitements antimicrobiens.

Si un diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas légers de MACD réagissent généralement à l'arrêt des agents antibactériens qui ne visent pas *Clostridium difficile*. Les cas modérés à graves doivent être traités, selon le cas, par l'administration de liquides et d'électrolytes, une supplémentation protéique et un traitement par un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

### **Système endocrinien et métabolisme**

#### **Troubles de la glycémie**

Des altérations de la glycémie, dont hyperglycémie et hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux quinolones, y compris la ciprofloxacine (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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

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

### **Interaction avec les épreuves de laboratoire**

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

### **Appareil locomoteur**

#### **Myasthénie grave**

**Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, exercent un effet bloquant neuromusculaire et peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave.** Dans le cadre de la pharmacovigilance, 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

ciprofloxacin aux 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 ciprofloxacin (voir EFFETS INDÉSIRABLES).** Il faut cesser le traitement par Ciprofloxacin injectable 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 Ciprofloxacin injectable 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 Ciprofloxacin injectable ne doit pas être utilisée chez les patients qui ont des antécédents de maladies ou troubles des tendons liés au traitement par une quinolone.

### **Neuropathie périphérique**

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou sensitivo-motrice touchant les petits ou gros axones et entraînant paresthésies, hypoesthésies, dysesthésies et faiblesse ont été signalés chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacin.

Il faut mettre un terme au traitement par la ciprofloxacin pour prévenir l'installation d'une

maladie irréversible si le patient présente des symptômes de neuropathie, sont douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement ou faiblesse, ou en cas d'altération de la perception d'un toucher léger, de la douleur, de la température, du sens de position et des vibrations ou de diminution de la force motrice (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Peau**

### **Phototoxicité**

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.

### **Infection 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*.

## **PRÉCAUTIONS**

**DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT LA CIPROFLOXACINE INJECTABLE 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.

Des ruptures des tendons (généralement du tendon d'Achille) ont été signalées principalement chez les personnes âgées qui suivaient déjà un traitement systémique aux glucocorticostéroïdes. Lors de tout signe de tendinite (p. ex., enflure douloureuse, inflammation), il faut consulter un médecin et abandonner le traitement antibiotique. Des précautions doivent être prises afin de

garder l'extrémité au repos et d'éviter tout exercice inapproprié (car le risque de rupture du tendon pourrait augmenter). 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, car ils peuvent être susceptibles de développer de nouveau des troubles des tendons lors d'une nouvelle exposition à une fluoroquinolone.

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.

On a démontré que la ciprofloxacine produisait des réactions de photosensibilisation. Les patients qui prennent la ciprofloxacine doivent éviter l'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. Le traitement doit être abandonné en cas de phototoxicité (p. ex. réactions cutanées semblables à un coup de soleil).

La perfusion par intraveineuse doit être administrée lentement, sur une période de 60 minutes. Des réactions locales sur le site de la perfusion ont été signalées lors de l'administration intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion est administrée en 30 minutes ou moins ou si de petites veines de la main sont utilisées.

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

### **Prise du volant et utilisation de machines**

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

### **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.

### **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 V<sub>79</sub> (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 quatre 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

### **Appareil cardiovasculaire**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, la réaction suivante a été signalée dans de rares cas (< 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).

### **Oreilles/Nez/Gorge**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : anomalies de la vue (troubles visuels), dysgueusie, acouphène. 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).

### **Système endocrinien et métabolisme**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, la réaction suivante a été signalée : hausse de la créatinine. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : œdème du visage et hyperglycémie.

### **Appareil digestif**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : douleurs abdominales, anorexie, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : candidose buccale, ictère cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, entérocolite mucomembraneuse menaçant le pronostic vital, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, dyschromie dentaire, mégacôlon toxique, stomatite ulcéreuse.

### **Appareil génito-urinaire**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : albuminurie, hématurie. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : altération de la fonction rénale, insuffisance rénale aiguë, dysurie, leucorrhée, néphrite interstitielle, rétention urinaire, vaginite, candidose vaginale.

### **Système sanguin**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulopénie, leucopénie, leucocytose, pancytopenie. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : taux de prothrombine anormal, anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital), thrombocytopenie, thrombocytose.

### **Système nerveux**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgie périphérique). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplegie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques et hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première administration de ciprofloxacine. Il faut alors interrompre l'administration de la ciprofloxacine et avertir le médecin sur-le-champ.

### **Appareil locomoteur**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse

pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : vague endolorissement, arthralgie (douleur articulaire), troubles articulaires (gonflement articulaire), douleurs aux membres, rupture partielle ou totale d'un tendon (principalement le tendon d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). La réaction suivante a été signalée dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave).

Cinquante-quatre cas d'arthropathie ont été signalés en association avec la ciprofloxacine. Dix de ces cas étaient des enfants. L'arthralgie était généralement le premier symptôme qui a entraîné une évaluation rapide et l'abandon du médicament. Aucune arthropathie irréversible n'a été observée.

### **Facteurs péro-opératoires**

Même lorsque la ciprofloxacine est prise exactement suivant les indications, elle peut affecter suffisamment la vitesse de réaction pour altérer la capacité à conduire ou à l'opération de machinerie, particulièrement si le patient consomme également de l'alcool

### **Charge de dextrose pour la formule de la solution intraveineuse**

La solution de ciprofloxacine pour perfusion (sacs) contient du dextrose. Cela doit être pris en considération chez les patients atteints de diabète sucré. La teneur en dextrose est de 5 g pour le sac de 100 ml et de 10 g pour le sac de 200 ml. (**Voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.**)

### **Facteurs psychiatriques**

Voir les sous-sections SYSTÈME NEUROLOGIQUE des **EFFETS INDÉSIRABLES**.

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

Comme la ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins, elle doit être utilisée avec prudence et la posologie doit être réduite chez les patients dont la fonction rénale est altérée (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, PHARMACOLOGIE HUMAINE**).



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

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. Toutefois, la cinétique de la ciprofloxacine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique aiguë ou d'une cirrhose chronique stable (avec altération grave de la fonction hépatique) n'a pas été complètement élucidée. Une incidence accrue de nausées, de vomissements, de maux de tête et de diarrhée a été observée chez cette population de patients (**voir PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Appareil respiratoire**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : 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.

### **Sensibilité/Résistance**

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine a été étudiée pour des isolats cliniques de bactéries aérobies et anaérobies Gram-positives et Gram-négatives. Les résultats ont démontré que la plupart des souches de *Pseudomonas cepacia*, certaines souches de *Pseudomonas maltophilia* et la plupart des bactéries anaérobies (y compris *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*, mais à l'exclusion de *Clostridium perfringens*) sont résistantes à la ciprofloxacine (**Voir MICROBIOLOGIE**).

*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  $1 \times 10^{-6}$ .

### **Peau**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse

pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : prurit, rash. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : photosensibilisation. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, eczéma photosensible, pétéchies.

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

L'innocuité de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) pendant la grossesse n'a pas encore été établie. La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) ne doit pas être administrée aux femmes enceintes, à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir **MISES EN GARDE**). Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé au cours des études effectuées avec la ciprofloxacine.

#### **Femmes qui allaitent**

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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson (voir **MISES EN GARDE**).

#### **Utilisation chez les 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 **TOXICOLOGIE**).

#### **Personnes âgées**

Comme l'élimination rénale de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée (voir **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

### **Surveillance et essais de laboratoire**

Chez 1 % ou moins des patients traités avec la ciprofloxacine par voie orale ou intraveineuse pendant les essais cliniques et la surveillance postcommercialisation, les réactions suivantes ont été signalées : 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.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) est généralement bien tolérée. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale en 1991, 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

L'incidence des réactions indésirables peut-être, probablement ou très probablement associées à la ciprofloxacine a été de 8,8 % (1 395 patients). Si l'on examine les réactions indésirables en fonction du traitement (oral, par intraveineuse ou séquentiel), l'incidence de celles-ci était de 8,0 % pour le groupe traité par voie orale, de 17 % pour le groupe traité avec une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, et de 15,3 % pour le groupe traité séquentiellement. La différence entre le groupe traité par voie orale et celui traité par intraveineuse est attribuable aux réactions vasculaires indésirables associées à l'administration intraveineuse.

### **Réactions indésirables au médicament au cours des essais cliniques**

Chez les patients traités par ciprofloxacine injectable, les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été le rash (1,8 %), la diarrhée (1,0 %) et les douleurs au site de l'injection (1,0 %).

Des réactions locales sur le site de l'intraveineuse ont été signalées. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion a été administrée en 30 minutes ou moins. Elles peuvent apparaître sous forme de réactions cutanées locales qui disparaissent rapidement après la fin de la perfusion. L'administration ultérieure d'intraveineuses n'est contre-indiquée que si les réactions se reproduisent ou s'aggravent.

### **Résultats hématologiques et liés à la chimie clinique anormaux**

Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, sous-section **SURVEILLANCE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE**.

### **Réactions indésirables au médicament après la commercialisation**

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

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

**Appareil cardiovasculaire** : palpitations, phlébite, thrombophlébite (sur le site de l'injection), tachycardie. 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, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles

hépatiques. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : candidose buccale, ictère cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, entérocolite mucomembraneuse menaçant le pronostic vital, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, dyschromie dentaire, mégacolon toxique, stomatite ulcéreuse.

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

**Hypersensibilité** : rash. 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, pétéchie (hémorragies cutanées punctiformes), prurit, réaction évoquant une maladie sérique, syndrome de Stevens-Johnson (pouvant menacer le pronostic vital) (voir **MISES EN GARDE**). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), rash prurigineux, 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) et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

**Site de la perfusion intraveineuse** : thrombophlébite, réaction au site de l'injection (p. ex., œdème, hypersensibilité, inflammation, douleur). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : sensation de brûlure, érythème, douleur, paresthésie et enflure.

**Troubles métaboliques et nutritionnels** : hausse de la créatinine. Les réactions suivantes ont

été signalées dans de rares cas : œdème du visage, hyperglycémie, hypoglycémie.

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

Cinquante-quatre cas d'arthropathie ont été signalés en association avec la ciprofloxacine. Dix de ces cas étaient des enfants. L'arthralgie était généralement le premier symptôme qui a entraîné une évaluation rapide et l'abandon du médicament. Aucune arthropathie irréversible n'a été observée.

**Système nerveux** : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgie périphérique), rêves anormaux (cauchemars), anxiété, crises d'épilepsie (dont état de mal épileptique), dépression (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels que des idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) (voir **MISES EN GARDE**). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) et hypertension intracrânienne (dont syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). Dans certains cas, ces réactions sont survenues après la première administration de ciprofloxacine. Il faut alors 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, urticaire, rash, rash maculopapuleux. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction de photosensibilisation, vésication. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, eczéma photosensible, pétéchies.

**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) et 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 aiguë, 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 réactions indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée seulement.

Les réactions indésirables observées pendant le traitement par ciprofloxacine et métronidazole lors d'essais suivants étaient semblables à ceux déjà indiqués pour le traitement par ciprofloxacine seulement, avec les ajouts suivants :

**Appareil cardiovasculaire** : œdème périphérique.

**Appareil digestif** : colite, gastrite, décoloration de la langue.

**Sang et système lymphatique** : trouble de la coagulation, thrombocytémie.

**Peau** : dermatite fongique, rash pustulaire, sueurs.

**Système métabolique** : guérison anormale, hypernatrémie.

**Système nerveux** : démence.

**Système urinaire** : nécrose des tumeurs rénales, incontinence urinaire.

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques ou 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) : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à C. difficile, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, 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 ébrieuse, adénopathie, réaction



maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Antidiabétiques**

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

Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **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.

### **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, car la ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir **MISES EN GARDE**).

### **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**).

### **Cyclosporine**

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 cyclosporine 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. Une administration concomitante n'est donc pas recommandée.

### **Aliments et produits laitiers**

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois 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).

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

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> 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. Les patients traités par le méthotrexate doivent donc 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 sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et Videx® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc 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 cations polyvalents.

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

On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.

### **Anticoagulants oraux**

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

### **Phénytoïne**

Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément la ciprofloxacine et la phénytoïne. On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de

phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associée à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les effets indésirables liés à une dose excessive de phénytoïne.

### **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, AVERTISSEMENTS).

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

On n'a pas déterminé si la ciprofloxacine avait des interactions avec des herbes médicinales.

### **Effets du médicament sur les épreuves de laboratoire**

Voir la sous-section SURVEILLANCE ET ÉPREUVES DE LABORATOIRE de la section PRÉCAUTIONS ou PARAMÈTRES DE LABORATOIRE de la section EFFETS INDÉSIRABLES.

### **Effets du médicament sur le mode de vie**

Aucun renseignement n'est disponible.

## **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 modification posologique**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) doit être administrée par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Une perfusion lente dans une grosse veine minimisera l'inconfort pour le patient et réduira le risque d'irritation veineuse.

### **Adultes**

Les posologies recommandées de CIPROFLOXACINE INJECTABLE pour les adultes sont les suivantes :

**Tableau 1 : Posologies de CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 2 %)**

**recommandées pour les adultes**

Siège de l'infection	Type/Intensité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Voies urinaires	Moyenne/ Grave/ Complicquée	200 mg à 400 mg	q12h	400 mg à 800 mg
Voies respiratoires	Moyenne/ Grave	400 mg	q8h à q12h	800 mg à 1 200 mg
Peau et tissus mous Sang Os	Moyenne	400 mg	q12h	800 mg
Intra-abdominale	Complicquée	400 mg	q12h	400 mg q 12h seulement avec une utilisation concomitante de métronidazole 500 mg i.v. q 6h*
Traitement empirique chez les patients neutropéniques fébriles	Grave  Ciprofloxacine + piperacilline sodique	400 mg  50 mg/kg	q8h  q4h	1 200 mg  Ne doit pas dépasser 24 g/jour

- \* (1) La réussite clinique a été démontrée par le nombre limité de patients ayant passé au traitement par la bouche : (ciprofloxacine 500 mg PO q 12h plus métronidazole 500 mg PO q 6h) pendant le jour 3, 4 ou 5 du traitement, lorsque le patient peut prendre des médicaments par la bouche et a présenté une réaction clinique initiale au traitement par intraveineuse.
- (2) Voir la monographie de produits de la métronidazole pour obtenir l'information posologique, y compris les mises en garde.
- (3) Pour obtenir des renseignements sur le traitement combiné utilisant la ciprofloxacine et la métronidazole, voir les sections Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacologie humaine et Effets indésirables de la monographie de produit de CIPROFLOXACINE INJECTABLE.

**Aucune étude clinique définitive n'a été effectuée pour les infections graves, sauf celles des voies respiratoires.**

La durée du traitement dépend de la gravité de l'infection. En général, l'administration de ciprofloxacine doit se poursuivre pendant au moins 3 jours après la disparition des signes et symptômes de l'infection. La durée habituelle se situe entre 7 et 14 jours. Toutefois, un traitement prolongé peut être requis lors d'infections graves et complicquées. Un traitement minimum de six à huit semaines, ou même plus, peut être nécessaire dans les cas d'infections aux os et aux articulations.

**Traitement séquentiel i.v./PO**

Chez les patients qui reçoivent la ciprofloxacine par intraveineuse, la prise de ciprofloxacine par

la bouche peut être envisagée à la discrétion du médecin, lorsque cela est indiqué cliniquement. Toutefois, aucune étude clinique évaluant l'utilisation du traitement séquentiel i.v./PO dans les cas de septicémie n'a été effectuée.

### **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 HUMAINE**). 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. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

**Tableau 2 : Dose quotidienne maximale administrée par voie orale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine**

Clairance de la créatinine ml/s/1,73 m <sup>2</sup>	Dose quotidienne maximale	Concentration sérique de créatinine mg/100 ml
	i.v.	
31 à 60	800 mg	1,4 à 1,9
≤ 30	400 mg	≥ 2,0

Il ne faut pas dépasser la dose quotidienne maximale quand la clairance de la créatinine ou la concentration sérique de 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**. 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 :**  $\frac{\text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})}{49 \times \text{créatinine sérique (mol/L)}}$

**Femmes :**  $0,85 \times$  la valeur ci-dessus

Unités traditionnelles ml/min =

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

**Femmes :**  $0,85 \times$  la valeur ci-dessus

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

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

### **Utilisation chez les enfants**

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

### **Dose oubliée**

Sans objet.

### **Administration**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit être administrée lentement par perfusion intraveineuse, sur une période de 60 minutes. Le médicament ne doit pas être administré par

injection rapide. Une perfusion lente dans une grosse veine minimisera l'inconfort pour le patient et réduira le risque d'irritation veineuse.

Si la CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) doit être administrée en même temps qu'un autre médicament, chaque médicament doit être administré séparément, conformément à la posologie et à la voie d'administration recommandées pour chaque médicament. La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) contient de la ciprofloxacine à 2,0 mg/ml et doit être administrée « telle quelle ».

## **SURDOSAGE**

**Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison local.**

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.

## **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. L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de la topoisomérase II (ADN gyrase) et de la topoisomérase IV (toutes deux des topoisomérases de Type II), enzymes 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 mécanismes 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 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. 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.

### **Pharmacodynamique**

La ciprofloxacine et la métronidazole ont été étudiées en combinaison et la concentration sérique de ciprofloxacine n'est pas très altérée par la métronidazole aux doses étudiées. Les concentrations sériques de métronidazole administrée par voie orale à une dose de 500 mg q 6h en combinaison avec la ciprofloxacine à une dose de 500 mg PO q 12h sont :  $ASC_{0-6}$  156,3 mg.h/L,  $C_{max}$  31,3 mg/L et  $T_{max}$  1,71 heure. Les concentrations sériques de métronidazole administrée par voie intraveineuse à une dose de 500 mg i.v. q 6h en combinaison avec la ciprofloxacine à une dose de 400 mg i.v. q 12h sont :  $ASC_{0-6}$  153,0 mg.h/L,  $C_{MAX}$  33,6 mg/L et  $T_{MAX}$  1,0 heure. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

Après la perfusion de 400 mg i.v. de ciprofloxacine toutes les 8 heures en combinaison avec 50 mg/kg i.v. de piperacilline sodique toutes les 4 heures, les concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine étaient de 3,02 mcg/ml à 30 minutes et de 1,18 mcg/ml entre 6 et 8 heures après la fin de la perfusion. La concentration sérique moyenne de ciprofloxacine administrée seule à une dose de 400 mg i.v. toutes les 8 heures était de 3,67 mcg/ml à 30 minutes et de 1,16 mcg/ml 6 heures après la fin de la perfusion.

## **Pharmacocinétique**

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire sur la plage de doses de 200 à 400 mg administrées par voie intraveineuse. À l'état d'équilibre, les demi-vies d'élimination sérique étaient d'environ 5 à 6 heures et une clairance totale d'environ 35 L/h a été observée. Une combinaison des paramètres pharmacocinétiques après la 1<sup>re</sup> et la 5<sup>e</sup> dose i.v. sur un régime de 12 heures n'a présenté aucune indication d'accumulation du médicament.

Une perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine administrée sur 60 minutes toutes les 12 heures, pendant 6 doses, à 12 volontaires en bonne santé de sexe masculin (entre 18 et 40 ans) a produit une aire sous la courbe de concentration sérique (ASC) équivalente à celle produite par une dose de 500 mg administrée par voie orale toutes les 12 heures. La dose i.v. de 400 mg administrée sur 60 minutes toutes les 12 heures a généré un C<sub>max</sub> similaire à celui observé avec une dose orale de 750 mg.

Une perfusion de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures produit une ASC équivalente à celle d'une dose orale de 250 mg administrée toutes les 12 heures.

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose, sans changement important de la clairance ou de la demi-vie sur cette plage de doses (**voir la sous-section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie humaine**).

### **Absorption :**

Après une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, les concentrations sériques maximales moyennes étaient obtenues à la fin de la perfusion. La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire sur la plage de doses allant jusqu'à 400 mg administrées par voie intraveineuse.

Une comparaison des paramètres pharmacologiques d'une posologie i.v. bid et tid n'a présenté aucune indication d'accumulation de ciprofloxacine et de ses métabolites.

Une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine sur 60 minutes toutes les 12 heures était bioéquivalente à une dose orale de 250 mg toutes les heures, en ce qui concerne l'aire sous la

courbe (ASC).

Une perfusion de 400 mg de ciprofloxacine sur 60 minutes toutes les 12 heures était bioéquivalente à une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures, en ce qui concerne l'ASC.

La dose i.v. de 750 mg administrée sur 60 minutes toutes les 12 heures a généré un  $C_{max}$  similaire à celui observé avec une dose orale de 750 mg.

Une perfusion de 400 mg de ciprofloxacine administrée sur 60 minutes toutes les 8 heures produit une ASC équivalente à celle d'une dose orale de 750 mg administrée toutes les 12 heures.

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

### **Élimination :**

La ciprofloxacine est en grande partie éliminée sous forme inchangée par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale est d'entre 0,18 et 0,3 et la

clairance corporelle totale, d'entre 0,48 et 0,6 L/h/kg. 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 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.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une seule dose de ciprofloxacine à des volontaires en bonne santé (par i.v.)**

Dose	200 mg*	400 mg
C <sub>max</sub> (mg/L)	2,14	4,60
t <sub>1/2</sub> (h)	3,4	3,5
ASC <sub>00</sub> (mg*h/L)	5,24	11,69
T <sub>max</sub> (h)	0,95	1,00

\*Paramètres i.v. après une perfusion ayant duré 60 minutes

**Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et de la métronidazole à l'état d'équilibre chez des volontaires en bonne santé**

Schéma posologique	ASC (mg*h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)
(i) Lorsque la ciprofloxacine est administrée seule			
Ciprofloxacine 400 mg i.v. q 12h	12,7 (ASC <sub>0-12</sub> )	4,56	1,0
(ii) Lors de l'administration de ciprofloxacine 400 i.v. q 12h en combinaison avec la métronidazole 500 mg i.v. q 6h			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC <sub>0-12</sub> )	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC <sub>0-6</sub> )	33,6	1,0

Remarque : après l'administration répétée de doses de métronidazole 500 mg i.v. tid, les concentrations plasmatiques moyennes maximales et moyennes, à l'état d'équilibre, étaient respectivement de 26 mcg/ml et 12 mcg/ml.

**Tableau 5 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

Nombre d'heures après l'administration d'une seule dose
---

	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
Concentration urinaire, mg/L ( $\pm$ É.T.)				
200 mg i.v.	335,2 ( $\pm$ 61,5)	99,9 ( $\pm$ 16,0)	71,7 ( $\pm$ 10,9)	31,24 ( $\pm$ 4,06)
400 mg i.v.	706,0 ( $\pm$ 99,0)	181,3 ( $\pm$ 25,9)	127,1 ( $\pm$ 18,9)	63,5 ( $\pm$ 7,4)
Quantité excrétée, mg ( $\pm$ É.T.)				
200 mg i.v.	58,8 ( $\pm$ 9,3)	13,6 ( $\pm$ 3,2)	14,1 ( $\pm$ 9,0)	7,5 ( $\pm$ 2,5)
400 mg i.v.	125,0 ( $\pm$ 7,2)	24,1 ( $\pm$ 4,7)	35,1 ( $\pm$ 12,7)	15,7 ( $\pm$ 3,9)

Remarque : dose intraveineuse administrée sur 30 minutes

### **Populations et affections particulières**

**Personnes âgées :** une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre femmes et à six hommes (âge :  $67 \pm 4$  ans; poids :  $65 \pm 6$  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 dix volontaires jeunes de sexe masculin (âge :  $24 \pm 3$  ans; poids :  $72 \pm 9$  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 deux groupes. (**Voir la sous-section FACTEURS INFLUENÇANT LA PHARMACOCINÉTIQUE dans la section PHARMACOLOGIE HUMAINE**).

**Sexe :** aucun renseignement n'est disponible.

**Race :** aucun renseignement n'est disponible.

**Insuffisance hépatique :** 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. Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures à neuf reprises, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de

ciprofloxacine d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

**Insuffisance rénale :** la ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale. 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.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (cinq hommes, une femme; âge :  $51 \pm 9$  ans) dont la fonction rénale était normale, à six sujets (trois hommes, trois femmes; âge :  $63 \pm 6$  ans) présentant une atteinte de la fonction rénale et à cinq sujets (deux hommes, trois femmes; âge :  $63 \pm 6$  ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime 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 quatre heures, ce qui est moindre que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine après l'administration intraveineuse de plusieurs doses a été comparée chez des sujets dont la fonction rénale est normale et chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale. Les patients atteints d'une insuffisance rénale présentaient des concentrations considérablement accrues de ciprofloxacine et de ses métabolites M1 et M2, ainsi qu'une clairance rénale moindre.

Des résultats d'études menées chez des patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse indiquent que la quantité de ciprofloxacine éliminée par la dialyse est très faible.



Un essai croisé ouvert a été effectué auprès de huit patients en dialyse péritonéale. Les patients ont reçu une seule dose de ciprofloxacine i.v. à deux occasions, une fois avec une dialyse fréquente (échange de fluides effectué à 4, 8, 12 et 24 heures), et une fois avec une dialyse différée (échange de fluides à 12 et à 24 heures). Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et de ses métabolites M1 et M2 ne présentaient que peu de différence entre la dialyse fréquente et la dialyse différée, mais les clairances du dialysat pour la ciprofloxacine et le métabolite M2 étaient supérieures lorsque la dialyse était effectuée fréquemment.

Lors d'un essai croisé ouvert, sept patients en hémodialyse ont reçu une seule dose de ciprofloxacine IV à deux occasions, une fois immédiatement après l'hémodialyse et une fois 2 heures avant celle-ci. Les résultats ont démontré que les paramètres pharmacocinétiques ne présentaient que peu de différence entre les deux traitements pour la ciprofloxacine et ses métabolites M1 et M2.

#### **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Protéger contre la lumière, la chaleur excessive et le gel.

Le médicament doit être conservé à la température de la pièce contrôlée, entre 15 °C et 25 °C (56 °F à 77 °F).

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION**

Protéger contre la lumière, la chaleur excessive et le gel.

Utiliser dans les plus brefs délais après l'ouverture du sac.

#### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) est une perfusion aqueuse pour administration par intraveineuse.

**COMPOSITION :**

Nom de l'ingrédient	Quantité par contenant de	
	<b>100 ml</b>	<b>200 ml</b>
ciprofloxacine lactate	254,4 mg éq. à 200,0 mg de ciprofloxacine	508,8 mg éq. à 400,0 mg de ciprofloxacine
Acide lactique	10,0 mg	20,0 mg
Dextrose	5 g	10 g
Acide chlorhydrique	q.s.p. ajuster le pH*	q.s.p. ajuster le pH*
Eau pour injections	q.s.p 100 ml	q.s.p. ml

\*q.s.p. d'acide chlorhydrique pour ajuster le pH entre 3,50 et 4,60.

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE est fournie dans un sac en plastique transparent de 100 ml ou de 200 ml, avec port dévissable et port pour médicaments supplémentaires.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

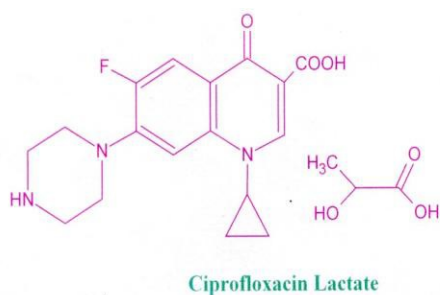
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : lactate de ciprofloxacine

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

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre de couleur blanche à jaunâtre.

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

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### *Pharmacologie chez l'animal*

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

Une dose unique de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie i.v., suivi d'une perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzpéridol [0,25 mg/kg/h]) à une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg. 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 contrebalancés 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 système nerveux central (SNC)**

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

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

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

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

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

## **PHARMACOLOGIE HUMAINE**

### **Pharmacocinétique**

Une perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine administrée sur 60 minutes toutes les 12 heures, pendant 6 doses, à 12 volontaires en bonne santé de sexe masculin (entre 18 et 40 ans) a produit une aire sous la courbe de concentration sérique (ASC) équivalente à celle produite par une dose de 500 mg administrée par voie orale toutes les 12 heures. La dose i.v. de 400 mg administrée sur 60 minutes toutes les 12 heures a généré un  $C_{max}$  similaire à celui

observé avec une dose orale de 750 mg. Une perfusion de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures produit une ASC équivalente à celle d'une dose orale de 250 mg administrée toutes les 12 heures.

Après une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 200 mg et de 400 mg de ciprofloxacine à 13 volontaires en bonne santé de sexe masculin (18 à 40 ans), les concentrations sériques maximales moyennes obtenues étaient de 2,14 et 4,60 mg/L respectivement; les concentrations à 12,0 heures étaient de 0,11 et 0,23 mg/L respectivement (**voir la figure 1**).

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire sur la plage de doses de 200 à 400 mg administrées par voie intraveineuse (**voir le tableau 6**). À l'état d'équilibre, les demi-vies d'élimination sérique étaient d'environ 5 à 6 heures et une clairance totale d'environ 35 L/h a été observée. Une combinaison des paramètres pharmacocinétiques après la 1<sup>re</sup> et la 5<sup>e</sup> dose i.v. sur un régime de 12 heures n'a présenté aucune indication d'accumulation du médicament..

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose, sans changement important de la clairance ou de la demi-vie sur cette plage de doses (voir ci-dessous).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques après l'administration d'une dose IV de ciprofloxacine à des volontaires en bonne santé**

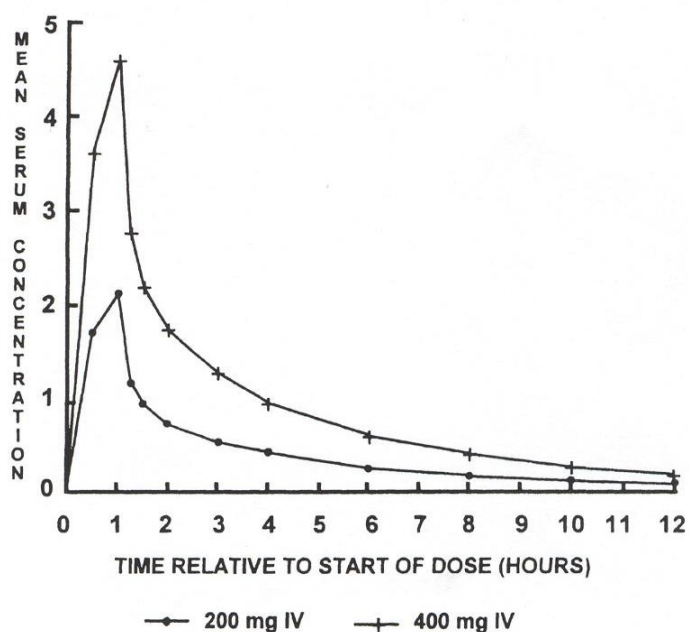
Dose	200 mg i.v.*	400 mg i.v.*
<b>C<sub>max</sub> (mg/L)</b>	<b>2,14</b>	<b>4,60</b>
<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>3,40</b>	<b>3,50</b>
<b>ASC<sub>0-</sub> (mg*h/L)</b>	<b>5,24</b>	<b>11,69</b>
<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>0,95</b>	<b>1,00</b>

\* Paramètres i.v. après une perfusion ayant duré 60 minutes

**Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et de la métronidazole à l'état d'équilibre chez des volontaires en bonne santé**

SCHEMA POSOLOGIQUE	ASC (mg·h/L)	C <sub>max</sub> (mg/L)	T <sub>max</sub> (h)
<b>(i) Lorsque la ciprofloxacine est administrée seule</b>			
Ciprofloxacine 400 mg i.v. q 12h	12,7 (ASC <sub>0-12</sub> )	4,56	1,0
<b>(ii) Lors de l'administration de ciprofloxacine 400 mg i.v. q 12h en combinaison avec la métronidazole 500 mg i.v. q 6h*</b>			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC <sub>0-12</sub> )	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC <sub>0-6</sub> )	33,6	1,0

Remarque : après l'administration répétée de doses de métronidazole 500 mg i.v. tid, les concentrations plasmatiques moyennes maximales et moyennes, à l'état d'équilibre, étaient respectivement de 26 mcg/ml et 12 mcg/ml.



**Figure 1 : Concentration sérique de ciprofloxacine (mg/L) après l'administration d'une seule dose intraveineuse sur 60 minutes**

**Tableau 8 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

Nombre d'heures après l'administration d'une seule dose				
	0 à 2	2 à 4	4 à 8	8 à 12
Concentration urinaire, mg/L (± É.T.)				
200 mg i.v.	335,2 (± 61,5)	99,9 (± 16,0)	71,7 (± 10,9)	31,24 (± 4,06)
400 mg i.v.	706,0 (± 99,0)	181,3 (± 25,9)	127,1 (± 18,9)	63,5 (± 7,4)
Quantité excrétée, mg (± É.T.)				
200 mg i.v.	58,8 (±9,3)	13,6 (± 3,2)	14,1 (± 9,0)	7,5 (± 2,5)
400 mg i.v.	125,0 (± 7,2)	24,1 (± 4,7)	35,1 (± 12,7)	15,7 (± 3,9)

Remarque : dose intraveineuse administrée sur 30 minutes

### **Métabolisme et élimination**

La ciprofloxacine est en grande partie éliminée sous forme inchangée par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. De petites concentrations des quatre 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 C<sub>14</sub> à six volontaires sains de sexe masculin (âge : 25,0 ± 1,46 ans; poids : 70,0 ± 3 39 kg), environ 94 % de la dose a été récupérée dans l'urine et les fèces au cours des cinq 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 %.

Après l'administration orale d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au C<sub>14</sub> à six volontaires sains de sexe masculin (âge : 23,7 ± 1,89 ans; poids : 80,2 ± 3,45 kg), environ 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été récupérée dans les fèces, ce qui porte à croire que l'extraction hépatique suivie de l'excrétion biliaire constitue une voie extrarénale



d'élimination de la ciprofloxacine. Une preuve directe d'excrétion biliaire a été obtenue chez 12 sujets (de 28 à 58 ans) porteurs d'un drain en forme de T. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été notée quatre heures après une seule administration orale de 500 mg de ciprofloxacine.

Après l'administration intraveineuse à un groupe de neuf volontaires sains de sexe masculin (âge :  $26,8 \pm 9,7$  ans; poids :  $63,9 \pm 6,4$  kg), environ 50 à 70 % de la dose inchangée a été récupérée dans l'urine. Après une dose i.v. de 200 mg, les concentrations de ciprofloxacine dans l'urine dépassent généralement 200 mcg/ml pendant les deux premières heures après l'administration et sont généralement supérieures à 10 mcg/ml 8 à 12 heures après l'administration. L'élimination urinaire de la ciprofloxacine est pratiquement terminée 24 heures après l'administration. Environ 15 % de la dose intraveineuse est récupérée dans les fèces dans les 5 jours qui suivent l'administration, ce qui peut être attribuable à la clairance biliaire ou à l'élimination transintestinale. Après l'administration intraveineuse, environ 10 % de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de métabolites.

## ***FACTEURS INFLUENÇANT LA PHARMACOCINÉTIQUE***

### **Âge (personnes âgées)**

Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre femmes et à six hommes (âge :  $67 \pm 4$  ans; poids :  $65 \pm 6$  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 élevées que celles observées chez dix volontaires jeunes de sexe masculin (âge :  $24 \pm 3$  ans; poids :  $72 \pm 9$  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 deux groupes.

**Tableau 9 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires en bonne santé âgés et jeunes après l'administration par la bouche d'un seul comprimé de 250 mg**

<b>Paramètre</b>	<b>Volontaires âgés (moyenne <math>\pm</math> É.T.)</b>	<b>Volontaires jeunes (moyenne <math>\pm</math> É.T.)</b>
C <sub>max</sub> (mg/L)	1,8 0,5	1,3 0,4
T <sub>max</sub> (h)	1,2 0,3	1,2 0,1
t <sub>1/2</sub> (h)	3,7 0,9	3,3 0,6
ASC 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 principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale. 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.

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (cinq hommes, une femme; âge : 51,9 ans) dont la fonction rénale était normale (voir le Groupe I, **Tableau 10**), à six sujets (trois hommes, trois femmes; âge : 63,6 ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir le Groupe II, **Tableau 10**) et à cinq sujets (deux hommes, trois femmes; âge : 63,6 ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir le Groupe III, **Tableau 10**). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime 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 quatre heures, ce qui est moindre que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir **Tableau 13**).

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l'administration par voie orale d'une dose à des volontaires en bonne santé et à des sujets présentant une insuffisance rénale**

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

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine après l'administration intraveineuse de plusieurs

doses a été comparée chez des sujets dont la fonction rénale est normale et chez des sujets présentant différents degrés d'altération de la fonction rénale (**voir Tableau 11, groupes 1-4**). Les patients atteints d'une insuffisance rénale présentaient des concentrations considérablement accrues de ciprofloxacine et de ses métabolites M1 et M2, ainsi qu'une clairance rénale moindre.

Des résultats d'études menées chez des patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse indiquent que la quantité de ciprofloxacine éliminée par la dialyse est très faible.

Un essai croisé ouvert a été effectué auprès de huit patients en dialyse péritonéale. Les patients ont reçu une seule dose de ciprofloxacine i.v. à deux occasions, une fois avec une dialyse fréquente (échange de fluides effectué à 4, 8, 12 et 24 heures), et une fois avec une dialyse différée (échange de fluides à 12 et à 24 heures). Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et de ses métabolites M1 et M2 ne présentaient que peu de différence entre la dialyse fréquente et la dialyse différée, mais les clairances du dialysat pour la ciprofloxacine et le métabolite M2 étaient supérieures lorsque la dialyse était effectuée fréquemment. Le Groupe 5 dans le **Tableau 11** présente les résultats de pharmacocinétique pour le groupe ayant reçu une dialyse fréquente.

Lors d'un essai croisé ouvert, sept patients en hémodialyse ont reçu une seule dose de ciprofloxacine i.v. à deux occasions, une fois immédiatement après l'hémodialyse et une fois 2 heures avant celle-ci. Les résultats ont démontré que les paramètres pharmacocinétiques ne présentaient que peu de différence entre les deux traitements pour la ciprofloxacine et ses métabolites M1 et M2. Le Groupe 6 dans le **Tableau 11** présente les résultats pharmacocinétiques pour le groupe auquel la dose a été administrée deux heures avant l'hémodialyse.

**Tableau 11 : Paramètre pharmacocinétique moyen pour la ciprofloxacine et les métabolites M1 et M2 après l'administration d'une dose intraveineuse à des volontaires en bonne santé, des patients atteints d'insuffisance rénale, des patients en dialyse péritonéale et les patients en hémodialyse.**

Groupe	Clairance de la créatinine ml/s /1,73 m <sup>2</sup>	Dose i.v. de ciprofloxacine	Paramètre								
			Ciprofloxacine			M1(déséthylènciprofloxacine)			M2 (sulfociprofloxacine)		
			ASC o- (mg·h /L)	Cl <sub>r</sub> (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC o- (mcg·h/ml)	Cl <sub>r</sub> (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)	ASC o- (mcg·h/ml)	Cl <sub>r</sub> (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
1	> 90	400 mg q 8h × 11	10,2	20,3	4,59	0,19	19,9	5,04	0,98	19,5	2,33
2	61 à 90	400 mg q 8h × 11	15,4	10,9	5,23	0,34	10,8	8,14	1,5	10,7	3,12
3	31 à 60	400 mg q 12h × 8	21,5	6,91	5,72	0,57	7,1	9,1	4,21	6,52	5,25
4	30	300 mg q 12h × 8	30,1	1,36	8,33	1,09	1,7	15,2	13,0	1,09	13,8
5	Patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale et en dialyse péritonéale	Dose unique de 400 mg	38,7	0,098	8,39	4,49	0,074	28,6	54,8	0,08	22,6
6	Patients atteints d'insuffisance rénale en phase terminale et en hémodialyse	Dose unique de 400 mg	38,4	0,11	11,4	2,05	0,087	11,6	29,9	0,073	13,1

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

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. Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures à neuf reprises, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine 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.

### **Interactions médicamenteuses**

#### **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.

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

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

### **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, le sucralfate, Videx® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc.

### **Probénécide**

L'administration orale concomitante de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) a entraîné 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.

### **Anticoagulants oraux**

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

### **Liaison aux protéines sériques**

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

### **Concentrations tissulaires**

Une étude a démontré que le volume de distribution apparent ( $V_{d\text{aire}}$ ) 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 ( $V_{déd}$ ) était de 2,0 à 2,9 L/kg. Les volumes mesurés dans chaque compartiment ont été les suivants : compartiment central : 0,2 à 0,4 L/kg; compartiment périphérique  $V_2$  : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique  $V_3$  : 1,2 à 1,6 L/kg.

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

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

Tissu/liquide	Nbre de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg or mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles cutanées	6	500 mg PO	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 à 6
Os	4	750 mg PO	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg PO	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 à 4
Tissu prostatique	1	500 mg PO	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg PO	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Sécrétions nasales	20	500 mg PO	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 à 3
Tissu bronchique	10	200 mg i.v.	3,94 ± 2,5	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg i.v.	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5

Ovaires	18	100 mg i.v.	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5
---------	----	-------------	-------------	-------------	-----

## MICROBIOLOGIE

### Mécanisme d'action

L'action bactéricide de la ciprofloxacine est le résultat 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  $<10^{-9}$  et  $1 \times 10^{-6}$ .

### Activité *in vitro* et *in vivo*

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes Gram positif et Gram négatif. La ciprofloxacine est légèrement moins active quand l'épreuve est effectuée à un pH acide. L'importance de l'inoculum a peu d'effet *in vitro*. La concentration minimale bactéricide (CMB) n'est en général pas plus de deux fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI).

On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant *in vitro* qu'en cas d'infections cliniques :

### Microorganismes aérobies Gram positif

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

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

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

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

### **Microorganismes aérobies Gram négatif**

*Campylobacter jejuni*

*Citrobacter diversus*

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Haemophilus parainfluenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Moraxella catarrhalis*

*Morganella morganii*

*Neisseria gonorrhoeae*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Salmonella typhi*

*Serratia marcescens*

*Shigella boydii*

*Shigella dysenteriae*

*Shigella flexneri*

*Shigella sonnei*

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

### **Microorganismes aérobies Gram positif**

*Staphylococcus haemolyticus* *Staphylococcus hominis*

### **Microorganismes aérobies Gram négatif**

*Acetivobacter iwoffii*

*Aeromonas hydrophila*

*Edwardsiella tarda*

*Enterobacter aerogenes*

*Salmonella enteritidis*

*Vibrio cholerae*

*Vibrio parahaemolyticus*

*Vibrio vulnificus*

*Legionella pneumophila*

*Yersinia enterocolitica*

*Pasteurella multocida*

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 poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au Tableau 13.

**Méthodes de diffusion** : les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Pour une des méthodes de diffusion standardisées (2), 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 mcg de ciprofloxacine.

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

**Tableau 13 – Critères d’interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine**

Esp	CMI (mcg/ml)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤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 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	≤1 <sup>a</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>	≥21 <sup>b</sup>	<sup>g</sup>	<sup>g</sup>
<i>Streptococcus pyogenes</i>	≤1 <sup>c</sup>	2 <sup>c</sup>	≥4 <sup>c</sup>	≥21 <sup>d</sup>	16 à 20 <sup>d</sup>	≤15 <sup>d</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,06 <sup>e</sup>	0,12 à 0,5 <sup>e</sup>	≤1 <sup>e</sup>	≥41 <sup>f</sup>	28 à 40 <sup>f</sup>	≤27 <sup>f</sup>

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

<sup>a</sup> 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).

<sup>b</sup> Diamètre de zone standard valable seulement pour les épreuves portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées à l’aide d’un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium) (2).

<sup>c</sup> 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.

<sup>d</sup> Diamètres de zone standard 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 CO<sub>2</sub> à 5 %.

<sup>e</sup> Norme d’interprétation valable seulement pour le test de dilution en gélose effectué avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini

<sup>f</sup> Diamètre de zone standard valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini

<sup>g</sup> Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir des résultats autres que « sensible ». Toute souche produisant des résultats de CMI qui ne semblent pas sensibles 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 sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang et un autre médicament devra être choisi.

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

**Tableau 14 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité**

Souches	Écart des CMI (mcg/ml)	Diamètre de la zone (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	0,25 à 2	-
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0,004 à 0,015	30 à 40
<i>Haemophilus influenzae</i> ATCC 49247	0,004 à 0,03 <sup>a</sup>	34 à 42 <sup>d</sup>
<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 <sup>b</sup>	48 à 58 <sup>e</sup>
<i>C. jejuni</i> ATCC 33560	0,06 à 0,25 et 0,03 à 0,12 <sup>c</sup>	-

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

mcg = microgramme; ml = millilitre; mm = millimètre

- a Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium). (1)
- b Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* testée par la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini dans du CO<sub>2</sub> 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 pendant 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*

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> mg/kg
Souris	PO	environ 5 000
Rat	PO	environ 5 000
Lapin	PO	environ 2 500
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 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 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 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 quatre 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 du 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.

**Études sur la 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. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:644-645.
2. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) an *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4):754-762
3. Auckenthaler R, Michea-Hamzehpour M, Pechere JC, *In vitro* activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J. Antimicrob Chemother* 1986;17(suppl.B):29-39.
4. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, Painter BG, Washinton JA. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5 g disks. *J Clin Microbiol* 1985;21(6); 880-883
5. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(2):111-115
6. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Marshal-Stark J, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly, *Respiration* 1987;51:292-295
7. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, p. 141-146, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
8. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5):784-786.

9. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:148-150.
10. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987;82 (suppl 4A):202-207
11. Fass RF. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (suppl.D) : 153-157
12. Fong IG, Ledbetter WH, Van en broucke C, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:405-408
13. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function, *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31:709-712.
14. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinou C, Stefanou J, Daphnis E. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986;5:232-235.
15. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL. Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:633-637.
16. Greenberg RNM, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ. Treatment of bone, joint and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:151-155
17. Greenberg RNM, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987;82 (suppl.4A):266-269.

18. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987;2031:1040.
19. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:260-266.
20. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luethy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple doses pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(3):350-352
21. Licitra CM, Brooks RG, Siegler BE. Clinical Efficacy and levels of ciprofloxacin in Tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:805-807
22. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 8<sup>th</sup> ed. Wayne, PA : National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
23. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6<sup>th</sup> ed. Wayne, PA : National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
24. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera Vazques CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl. 4A) : 220-223.
25. Raoof S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;84 (Suppl. 4A) : 115-118.
26. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983;35(Suppl):61P

27. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V. Worldwide Clinical Data on Efficacy and safety of Ciprofloxacin. *Infection*, 1988;(suppl.1)16:29-43.
28. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In Neu HC, Weuta H (Eds) 1<sup>st</sup> International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 291-296, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
29. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Supp. D):21-29.
30. Wolfson JS, Hooper DC, The fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activities *in Vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):581-586.
31. Zeiler H-J. Evaluation of the *in Vitro* Bactericidal Action of Ciprofloxacin on Cells of *Escherichia Coli* in the Logarithmic and Stationary Phases of Growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):524-527
32. Cox CE. Brief Report : Sequential Intravenous and Oral Ciprofloxacin versus Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Am J Med* 1989;87 (5a) : 157S-159S
33. Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief Report: Sequential Intravenous/Oral Ciprofloxacin Compared with Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections. *Am J Med* 1989;87 (5a) : 119S-120S
34. Data on file at Bayer Inc.

35. Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson HS, Rohwedder R. Tolerance of Ciprofloxacin at Injection Site, Systemic Safety and Effect Of Electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987;33:448-451.
36. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxycillin into the bronchial mucosa. From the Departments of Thoracic Medicine and Microbiology, Dudley Road Hospital, Birmingham, June 1, 1988.
37. Houghton G, Thorne PS, Smith J, Templeton R et al. The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). Royal Society of Medicine International Congress and Symposium Series No. 18.
38. Monographie de produit de CIPRO® (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine) de Bayer Inc., date de révision : 3 août 2012 (numéro de contrôle de la présentation 155303).
39. Claris Pharmservices <sup>Pr</sup>CIPROFLOXACIN INJECTION Product Monograph, September 11, 2015.

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU CONSOMMATEUR**

Cette section contient des renseignements importants destinés au patient concernant la CIPROFLOXACINE INJECTABLE (perfusion intraveineuse de ciprofloxacine à 0,2 %) et doit être lue en entier avant le début du traitement. Cela ne doit pas remplacer les discussions concernant votre maladie ou votre traitement avec votre médecin ou votre professionnel de la santé. Cette section n'énumère pas la totalité des avantages et des risques de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE.

**Comment obtenir votre médicament :** la CIPROFLOXACINE INJECTABLE ne peut être prescrite que par un médecin autorisé. Votre médecin a prescrit la CIPROFLOXACINE INJECTABLE uniquement pour vous.

**Nom de votre médicament :** votre médicament s'appelle CIPROFLOXACINE INJECTABLE. Il est fabriqué par SteriMax Inc.

**But de votre médicament :** la CIPROFLOXACINE INJECTABLE est destinée au traitement des infections bactériennes chez les hommes ou les femmes âgés de plus de 18 ans. Elle est administrée par le professionnel de la santé.

#### **En quoi consiste la CIPROFLOXACINE INJECTABLE?**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE est un antibiotique de la famille des quinolones qui contient de la ciprofloxacine comme ingrédient actif. La CIPROFLOXACINE INJECTABLE est formulée afin de tuer les bactéries qui causent l'infection. Si votre état ne s'est pas amélioré ou s'il s'est aggravé pendant que vous prenez la CIPROFLOXACINE INJECTABLE, prenez contact avec votre médecin.

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE est disponible en une seule puissance : solution de ciprofloxacine à 2 mg/ml dans 5 % de dextrose.



## **Quand et comment la CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit-elle être administrée?**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE sera administrée conformément aux instructions de votre médecin, généralement pendant 7 à 14 jours, selon l'infection.

L'arrêt trop rapide de l'administration d'un antibiotique peut se traduire par un échec de la guérison de votre infection.

## **Qui ne devrait pas prendre la CIPROFLOXACINE INJECTABLE?**

Vous ne devez pas prendre la CIPROFLOXACINE INJECTABLE si vous avez déjà eu une réaction grave à l'un des ingrédients contenus dans ce médicament ou à la famille d'antibiotiques appelée « quinolones ». Si vous avez déjà eu des crises d'épilepsie, dites-le à votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament (voir Que contient votre médicament?).

Vous ne devez pas prendre la CIPROFLOXACINE INJECTABLE si vous prenez actuellement de la tizanidine pour la prise en charge de l'hypertonie spastique. Les concentrations de tizanidine pourraient augmenter et causer d'autres effets secondaires tels que la somnolence, l'endormissement et l'hypotension artérielle.

Comme la CIPROFLOXACINE INJECTABLE contient du dextrose, vous ne devez pas prendre ce médicament si vous avez des problèmes héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou de carence en sucrase-isomaltase.

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE n'est pas recommandée pendant la grossesse ou l'allaitement, car ses effets sur le fœtus ou le nourrisson sont inconnus. Si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant que vous prenez la CIPROFLOXACINE INJECTABLE, dites-le avant à votre médecin avant de prendre ce médicament.

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE n'est pas recommandée pour les personnes âgées de moins de 18 ans.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de la CIPROFLOXACINE INJECTABLE?**

La CIPROFLOXACINE INJECTABLE est généralement bien tolérée. Les effets secondaires les plus courants, qui sont généralement légers, comprennent les nausées et la diarrhée. Les antibiotiques de la famille des quinolones peuvent également causer des vomissements, un rash et des douleurs/malaises abdominaux. Si ces symptômes persistent, appelez votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des symptômes tels qu'une diarrhée grave (liquide ou sanglante), avec ou sans fièvre ou douleurs abdominales, vous avez peut-être une colite produite par *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Dans un tel cas, l'administration de CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit cesser et vous devez immédiatement prendre contact avec votre professionnel de la santé.

De rares cas de réactions allergiques ont été signalés chez les patients prenant des quinolones, y compris la ciprofloxacine, même après une seule dose. En cas d'urticaire, de difficultés à respirer, d'enflure de la langue, de la gorge ou du visage, de démangeaisons, de réactions cutanées graves ou d'autres symptômes d'une réaction allergique grave, obtenez immédiatement un traitement d'urgence. En cas de rash cutané, vous devez cesser de prendre la CIPROFLOXACINE INJECTABLE 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 à la lumière ultraviolette, comme celle utilisée dans les salons de bronzage. Vous devez éviter toute exposition excessive à la lumière du soleil ou à la lumière ultraviolette pendant que vous prenez la CIPROFLOXACINE INJECTABLE.

Les quinolones, une famille d'antibiotiques qui comprend la ciprofloxacine, ont rarement été associées à une inflammation des tendons. Si un tendon est douloureux, enflé ou rompu, l'administration de CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit cesser immédiatement; vous devez vous reposer, éviter tout exercice physique et appeler votre professionnel de la santé.

Le traitement avec un antibiotique de la famille des quinolones, y compris la CIPROFLOXACINE INJECTABLE, peut aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie. Si vous êtes atteint de myasthénie, la CIPROFLOXACINE INJECTABLE ne doit pas vous être administrée.

Des problèmes de neuropathie (des nerfs) ont été signalés chez les patients qui reçoivent des quinolones, y compris la ciprofloxacine. En cas de symptômes de neuropathie, tels que la douleur, les brûlements, les picotements, l'engourdissement ou la faiblesse, l'administration de CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit cesser et vous devez prendre contact immédiatement avec votre médecin.

Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients qui recevaient des antibiotiques de la famille des quinolones, y compris la ciprofloxacine. Si vous avez déjà eu des crises d'épilepsie, dites-le à votre médecin. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées dans des cas rares avec d'autres événements touchant le système nerveux central, tels que confusion, tremblements, maux de tête, hallucinations, dépression, agitation, insomnie, anxiété, nervosité et, rarement, idées suicidaires.

Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent entraîner des tentatives de suicide ou le suicide, même après une seule dose de ciprofloxacine. Si des réactions telles que la dépression, des idées suicidaires ou des réactions psychotiques se produisent, l'administration de CIPROFLOXACINE INJECTABLE doit cesser.

Des cas de problèmes hépatiques graves et d'insuffisance hépatique ont été signalés avec la ciprofloxacine. Si des symptômes de problèmes hépatiques apparaissent, tels que le jaunissement de la peau ou des yeux, une urine foncée, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales ou des démangeaisons, cessez immédiatement de prendre la CIPROFLOXACINE INJECTABLE et prenez contact avec votre médecin.

Parmi les autres effets secondaires, on peut citer : crampes, troubles de la coordination

(démarche instable), étourdissements, évanouissements, sentiment de malaise, gaz, tonus musculaire accru, inflammation articulaire, rythme cardiaque irrégulier, perte d'appétit, perte d'ouïe (acouphènes), migraine, douleurs musculaires, rash pustulaire, troubles du sommeil, transpiration et troubles du goût.

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

### **Et les autres médicaments que je prends?**

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

Théophylline ou didanosine en comprimés à mâcher ou tamponnés ou en poudre pédiatrique.

Autres médicaments, y compris les suivants : anticoagulants par voie orale (comme la warfarine et l'acénocoumarol), phénytoïne, duloxétine, tizanidine, méthylxanthines, caféine, sevelamer, sucralfate, clozapine, ropinirole, lidocaïne, sildénafil, pentoxifylline, probénécide, méthotrexate, métoclopramide, cyclosporine, carbonate de lanthanum et certains médicaments cardiaques, appelés antiarythmiques, qui peuvent nuire à l'action de la ciprofloxacine.

Agents antidiabétiques (p. ex., glyburide, glibenclamide, glimépiride, insuline), car la combinaison de ces agents avec la ciprofloxacine peut réduire la glycémie.

Évitez la consommation excessive de caféine (p. ex., café).

### **Que contient votre médicament?**

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

**Ces renseignements ne doivent pas remplacer les discussions concernant votre maladie ou votre traitement avec votre médecin ou votre professionnel de la santé.**

**Dernière révision: 14 juin 2017**