

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS**

 CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP

Ciprofloxacin à 2 mg/mL dans du dextrose à 5,5 %

Solution stérile

Agent antibactérien

| | |
|--|---|
| Apotex Inc. 150 Signet Drive Weston (Ontario) M9L 1T9 | Date de préparation : 8 juillet 2019 |
|--|---|

Numéro de contrôle de la présentation : 226595

Table des matières

| | |
|---|---------------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS..... | 5 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 13 |
| SURDOSAGE | 16 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 16 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 18 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 19 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 20 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 20 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 21 |
| MICROBIOLOGIE..... | 27 |
| TOXICOLOGIE | 31 |
| RÉFÉRENCES | 35 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS..... | 38 |

P CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP

Ciprofloxacin pour injection

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|------------------------------|---|---|
| i.v. | Solution pour injection à 2 mg/mL | Aucun |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La ciprofloxacin pour perfusion intraveineuse est indiquée pour :

- le traitement de patients atteints des infections suivantes causées par des souches sensibles 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 ciprofloxacin doit être administrée en alternance avec d'autres agents actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance pendant le traitement. Des épreuves de sensibilité doivent donc être faites périodiquement au cours du traitement pour dépister l'émergence d'une résistance bactérienne.

Infections des voies urinaires

Les infections des voies urinaires supérieures et inférieures, avec complications, y compris la pyélonéphrite, causées par :

Citrobacter diversus
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Infections de la peau ou des structures cutanées

Infections causées par :

Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes

Septicémie

Infections causées par :

Escherichia coli
Salmonella typhi

Infections osseuses

Infections causées par :

Enterobacter cloacae
Pseudomonas aeruginosa

Infections intra-abdominales avec complications, seulement en association avec le métronidazole

(voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Infections causées par :

Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
Bacteroides fragilis

Remarque : La plupart des bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*, sont résistantes à la ciprofloxacine. Il ne faut donc pas administrer la ciprofloxacine en monothérapie pour soigner des infections intra-abdominales avec complications. Lors d'essais cliniques, il a été démontré que l'efficacité du médicament contre *Enterococcus* spp. n'était que de 75 %.

Traitement empirique chez des patients atteints de neutropénie fébrile (en association avec la piperacilline sodique) (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Des cultures et des épreuves de sensibilité appropriées doivent être effectuées avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Le traitement par la ciprofloxacine 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 épreuves de sensibilité effectuées 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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité de la ciprofloxacine pour perfusion i.v. et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser la ciprofloxacine pour perfusion i.v. seulement pour traiter les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des épreuves de sensibilité ont été réalisées, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

- La ciprofloxacine est contre-indiquée chez les patients qui ont présenté une hypersensibilité à la ciprofloxacine, ou à d'autres agents antibactériens de la famille des quinolones, ou à l'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

Mises en garde et précautions importantes

Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP, ont été associées à des effets indésirables invalidants et possiblement persistants. À ce jour, ces effets comprennent notamment les suivants : tendinite, rupture de tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.

Généralités

DES EFFETS GRAVES OU MORTELS ONT ÉTÉ SIGNALÉS CHEZ DES PATIENTS RECEVANT DE LA CIPROFLOXACINE AVEC DE LA THÉOPHYLLINE. Ces effets comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des événements indésirables semblables ont été observés avec la théophylline administrée seule, mais on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine puisse aggraver ces effets. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations plasmatiques de théophylline et régler la posologie en conséquence.

Une rupture des tendons (principalement le tendon d'Achille) a été rapportée, notamment chez les patients âgés qui avaient déjà reçu un traitement systémique par des glucocorticoïdes. En cas de signe quelconque de tendinite (c.-à-d. enflure douloureuse), on doit interrompre l'administration de ciprofloxacine, éviter de faire de l'exercice physique et consulter un médecin.

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.

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

L'administration prolongée de ciprofloxacine 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.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Même lorsque la ciprofloxacine est prise exactement de la manière prescrite, elle peut affecter le délai de réaction au point de nuire à la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Cela est particulièrement notable si le médicament est pris avec de l'alcool.

Perturbations de la glycémie

Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalées lors de la prise de fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP. Les perturbations glycémiques se sont produites en général chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glyburide) ou de l'insuline. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée chez ces patients. DES CAS GRAVES D'HYPOLYCYÉMIE AYANT ENTRAÎNÉ UN COMA OU LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS. En cas de réaction hypoglycémique, il faut immédiatement cesser d'administrer CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP et instaurer un traitement adéquat.

Appareil cardiovasculaire

Anévrisme de l'aorte et dissection aortique

On signale dans des études épidémiologiques un risque accru d'anévrisme de l'aorte et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier dans la population plus âgée.

On doit donc utiliser les fluoroquinolones uniquement après une évaluation minutieuse du rapport risques-bénéfices, et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients suivants : patients ayant des antécédents familiaux d'anévrisme; patients ayant reçu un diagnostic de dissection aortique ou d'anévrisme de l'aorte préexistant; patients présentant d'autres facteurs de risque d'anévrisme de l'aorte ou de dissection aortique (p. ex. syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet, hypertension, athérosclérose).

En cas de douleur abdominale, thoracique ou dorsale soudaine et intense, il faut recommander aux patients de consulter immédiatement un médecin au service des urgences.

Système nerveux central

Effets indésirables psychiatriques

Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP, ont été associées à un risque accru d'effets indésirables psychiatriques, notamment les suivants : psychose toxique, hallucinations ou paranoïa; dépression ou pensées suicidaires; anxiété, agitation ou nervosité; confusion, délire, désorientation ou trouble de l'attention; insomnie ou cauchemars; et trouble de la mémoire. Des cas de tentative de suicide et de suicide ont été signalés, particulièrement chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent pour la dépression. Ces effets peuvent survenir après l'administration de la première dose. Si ces effets surviennent, il faut cesser d'administrer CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP et prendre les mesures qui s'imposent.

Effets indésirables sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP, ont été associées à un risque accru des effets suivants : crises convulsives (convulsions), hausse de la pression intracrânienne (dont une méningite sérieuse), tremblements et sensation de tête légère. CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un trouble du SNC (connu ou soupçonné) prédisposant aux crises convulsives ou susceptible d'abaisser le seuil épiléptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui peuvent avoir ces mêmes effets (p. ex. certains traitements médicamenteux, dysfonctionnement rénal). Si ces effets surviennent, il faut immédiatement cesser d'administrer CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP et prendre les mesures qui s'imposent.

Charge de dextrose pour la préparation de solution intraveineuse

Le dextrose à 5,5 % p/v en solution intraveineuse ne convient pas aux patients présentant une malabsorption rare du glucose-galactose (voir **RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir les données chez l'animal à la section Toxicologie.

Endocrinologie et métabolisme

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré des enzymes 1A2 du CYP450. La prudence s'impose quand on administre la ciprofloxacine à des patients qui prennent d'autres médicaments métabolisés par la même voie enzymatique (p. ex. théophylline, méthylxanthines, caféine et duloxétine). En effet, en raison de l'inhibition de la clairance métabolique de ces médicaments par la ciprofloxacine, il peut y avoir une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments pouvant causer des effets secondaires spécifiques.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Au cours d'études préliminaires menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère ou modérée), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. La cinétique de la ciprofloxacine chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique aiguë et une cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique grave) n'a toutefois pas été entièrement élucidée. Chez ces patients, on a observé une hausse de la fréquence des nausées, des vomissements, des maux de tête et de la diarrhée (voir **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Colite pseudomembraneuse

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés lors de la prise de presque tous les agents antibactériens, y compris la ciprofloxacine. Le degré de gravité de ces cas peut varier de léger au danger de mort. Par conséquent, il est important d'envisager un tel diagnostic chez des patients présentant une diarrhée à la suite de l'administration d'agents antibactériens. Une fois le diagnostic de colite pseudomembraneuse établi, des mesures thérapeutiques doivent être instaurées. En général, les cas légers se résolvent seulement lorsqu'on interrompt l'administration du médicament. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes, d'un supplément de protéines et d'un antibactérien efficace contre *C. difficile*.

Fonction rénale

Étant donné que la ciprofloxacine est principalement éliminée par voie rénale, elle doit être administrée avec prudence et à une dose réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Sensibilité/résistance

Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine. 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, d'une crise 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'une éruption cutanée 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 événements 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 événements peuvent être graves et surviennent en général après des prises multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, éruption cutanée ou réactions dermatologiques graves (p. ex. nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie d'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 et/ou autres anomalies hématologiques.

Peau

Il a été démontré que la ciprofloxacine entraînait des réactions de photosensibilité. Les patients prenant la ciprofloxacine doivent éviter de s'exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets intenses. En cas de photosensibilisation (c.-à-d. réaction cutanée évoquant un coup de soleil), interrompre le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. La ciprofloxacine ne doit pas être administrée aux femmes enceintes à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Il a été démontré que la ciprofloxacine était non embryotoxique et non tératogène lors d'études menées chez l'animal.

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 la ciprofloxacine en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine n'ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans. Les quinolones, y compris la ciprofloxacine, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces. Au cours d'études menées 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. Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens impubères ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage (voir **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – TOXICOLOGIE**).

Gériatrie : Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque d'effets indésirables pourrait être plus grand chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Sensibilité/résistance

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par la ciprofloxacine par voie i.v. en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

La ciprofloxacine est généralement bien tolérée. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale, 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

Des événements indésirables, possiblement, probablement ou très probablement liés à la ciprofloxacine sont survenus chez 1 395 (8,8 %) patients. Les effets indésirables typiques de chaque traitement (oral, i.v. et séquentiel) montrent que l'incidence de ces effets était de 8,0 % dans le groupe traité par voie orale, de 17 % dans le groupe traité par la ciprofloxacine par voie i.v. et de 15,3 % dans le groupe traité de manière séquentielle. La différence entre les groupes traités par voie orale et par voie i.v. est liée aux effets indésirables vasculaires, qui sont associés à l'administration par voie i.v.

Chez les patients traités par la ciprofloxacine par voie i.v., les événements possiblement ou probablement liés au médicament signalés le plus souvent étaient : éruption cutanée (1,8 %), diarrhée (1,0 %) et douleur au point d'injection (1,0 %).

Des réactions locales au point de perfusion ont été rapportées. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion dure 30 minutes ou moins. Elles peuvent se manifester par des réactions cutanées locales qui se résolvent rapidement à l'arrêt de la perfusion. L'administration i.v. subséquente n'est pas contre-indiquée sauf si des réactions réapparaissent ou s'aggravent.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés ne reflètent pas nécessairement ceux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés des essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et calculer les taux approximatifs.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

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

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

Appareil cardiovasculaire : palpitations, phlébite (thrombo)phlébite (au point de perfusion), tachycardie. L'effet suivant a été signalé dans de rares cas ($\geq 0,01$ %; $< 0,1$ %) : hypotension. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas ($< 0,01$ %) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies électrocardiographiques, bouffées de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur rétrosternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

Appareil digestif : douleurs abdominales, anorexie, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies aux épreuves de la fonction hépatique. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : candidose buccale, ictère cholestatique, colite pseudomembraneuse. Les effets suivants ont été signalés 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.

Systèmes hématologique et lymphatique : agranulocytose, anémie, éosinophilie, granulocytopenie, leucopénie, leucocytose, pancytopenie. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : modification des taux de prothrombine, anémie hémolytique, dépression médullaire (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital), thrombocytopenie, thrombocytose.

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

Point de perfusion i.v. : thrombophlébite, réaction au point d'injection (p. ex. œdème, hypersensibilité, inflammation, douleur). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : sensation de brûlure, érythème, douleur, paresthésie et enflure.

Troubles métaboliques et nutritionnels : hausse de la créatinine. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : œdème du visage et hyperglycémie.

Appareil locomoteur : Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : courbatures, arthralgie (douleur articulaire), trouble articulaire (enflure des articulations), douleur aux membres, rupture partielle ou complète d'un tendon (surtout le tendon d'Achille), tendinite (surtout la tendinite d'Achille) et myalgie (douleur musculaire). L'effet suivant a été signalé dans de très rares cas : myasthénie (exacerbation des symptômes de myasthénie grave).

Cinquante-quatre rapports ont fait état d'arthropathie avec la ciprofloxacine. Dix de ces rapports concernaient des enfants. L'arthralgie était généralement le premier symptôme qui a entraîné l'évaluation rapide et le retrait du médicament. Aucune arthropathie irréversible n'a été observée.

Système nerveux : agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypoesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. L'effet suivant a été signalé dans de rares cas : paresthésie (paralgésie périphérique). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : rêves anormaux (cauchemars), anxiété, apathie, ataxie, dépersonnalisation, dépression, diplopie, hémiplégie, hyperesthésie, hypertonie, augmentation de la pression intracrânienne, méningisme, migraine, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, trouble du sommeil, secousses musculaires, convulsions du grand mal, anomalie de la démarche (instable), psychose, hypertension intracrânienne. Dans certains cas, ces effets sont survenus après la première administration de ciprofloxacine. Il faut alors interrompre l'administration de la ciprofloxacine et avertir le médecin sur-le-champ.

Autres : Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : asthénie (sensation générale de faiblesse, fatigue) et décès.

Appareil respiratoire : dyspnée. Les effets suivants ont été signalés 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, éruption cutanée, éruption maculopapuleuse. L'effet suivant a été signalé dans de rares cas : réaction de photosensibilisation. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : alopecie, œdème de Quincke, éruption fixe, eczéma photosensible, pétéchies, urticaire.

Organes des sens : anomalies de la vue (troubles visuels), dysgueusie, acouphène. Les effets suivants ont

été signalés dans de rares cas : surdité passagère (touchant surtout les hautes fréquences), perte de la sensibilité gustative (altérations du goût). Les effets suivants ont été signalés 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 effets suivants ont été signalés 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 (urée), hausse des paramètres cholestériques, 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : acidose, hausse de l'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, hausse de la lipase.

La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée seulement.

Les effets indésirables notés pendant le traitement par la ciprofloxacine et le métronidazole lors des essais cliniques étaient similaires à ceux déjà observés pendant le traitement par la ciprofloxacine en monothérapie, en plus des effets suivants :

Appareil cardiovasculaire : œdème périphérique

Appareil digestif : colite, gastrite, décoloration de la langue

Systèmes hématologique et lymphatique : trouble de la coagulation, thrombocytémie

Peau : dermatite fongique, éruption pustulaire, transpiration

Métabolisme : anomalie de guérison, hypernatrémie

Système nerveux : démence

Appareil urinaire : nécrose tumorale aux reins, incontinence urinaire

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de la fréquence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : 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, phobie, épanchement pleural, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'intervalle QT (fréquence < 1/million), calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes (fréquence < 1/million), psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire (fréquence < 1/million), tachycardie ventriculaire (fréquence < 1/million), vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Voir la section Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques, ci-dessus.

Interactions médicamenteuses graves

Interaction médicamenteuse avec la théophylline (voir **Interactions médicament-médicament** ci-dessous).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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 indésirables liés à la théophylline (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

On a démontré que la caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. L'ingestion exagérée de caféine doit être évitée.

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.

Il a été rapporté que les quinolones augmentaient les effets de la warfarine, un anticoagulant oral, et de ses dérivés. Pendant l'administration concomitante de ces médicaments, il faut surveiller de près le temps de prothrombine ou effectuer d'autres tests adéquats de la coagulation.

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

Il a été 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.

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

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

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 et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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.

Interactions médicament-médicament

Tableau 1. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

| Ciprofloxacine | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|-----------------------|-------------|--|---|
| Théophylline | EC | ↑ de la conc. de théophylline | Il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence. |
| Caféine | EC | Interfère avec le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine | L'ingestion exagérée de caféine doit être évitée. |
| Cyclosporine | ÉDC | ↑ transitoire du taux sérique de créatinine | |
| Warfarine | ÉDC | ↑ des effets de la warfarine et de ses dérivés | Il faut surveiller de près le temps de prothrombine ou effectuer d'autres tests de la coagulation adéquats. |
| Probenécide | EC | ↑ du taux sérique de ciprofloxacine | |
| Fenbufène | ÉDC | ↑ du risque de stimulation du SNC et de crises convulsives | |
| Glyburide | ÉDC | ↑ de l'action du glyburide | |
| Méthotrexate | T | Peut ↑ le taux plasmatique de méthotrexate | Cette élévation est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate. |

Légende : ÉDC = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les analyses de laboratoire

Des effets sur des analyses de laboratoire n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Gravité et nature de l'infection
- Sensibilité du microorganisme en cause
- Intégrité des mécanismes de défense de l'hôte du patient
- Statut de la fonction rénale du patient

Posologie recommandée et ajustement posologique

La ciprofloxacine doit être administrée par perfusion i.v. sur une période de 60 minutes. Une perfusion lente

dans une grosse veine permet de réduire au minimum l'inconfort du patient et de diminuer le risque d'irritation veineuse.

Adultes

Les posologies de ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP recommandées chez l'adulte sont :

Tableau 2. Posologies de ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP recommandées chez l'adulte

| Point d'injection | Type/gravité | Dose unitaire | Fréquence | Dose quotidienne |
|---|--|------------------------|--------------------------------------|---|
| Voies urinaires | Modérée/grave/ avec complications | 200 mg à 400 mg | toutes les 12 h | 400 mg à 800 mg |
| Voies respiratoires | Modérée/grave | 400 mg | toutes les 8 à 12 h | 800 mg à 1 200 mg |
| Peau ou structure cutanée Sang Os | Modérée | 400 mg | toutes les 12 h | 800 mg |
| Abdomen | Avec complications | 400 mg | toutes les 12 h | 400 mg toutes les 12 h seulement lorsqu'elle est utilisée en association avec le métronidazole à 500 mg administré par voie i.v. toutes les 6 h* |
| Traitement empirique des cas de neutropénie fébrile | Grave Ciprofloxacine + pipéracilline sodique | 400 mg 50 mg/kg | toutes les 8 h toutes les 4 h | 1 200 mg Ne doit pas dépasser 24 g/jour |

*1) La réussite du traitement sur le plan clinique a été démontrée chez un nombre limité de patients qui sont passés au traitement par voie orale : (ciprofloxacine à 500 mg *p.o.* toutes les 12 h plus métronidazole à 500 mg *p.o.* toutes les 6 h) lors du jour 3, 4 ou 5 de traitement durant lequel ils pouvaient prendre le médicament par voie orale, et après avoir affiché une réponse clinique initiale au traitement par voie intraveineuse.

2) Voir la monographie du métronidazole pour obtenir les renseignements posologiques, y compris les mises en garde.

3) Pour obtenir de l'information sur le traitement associant ciprofloxacine et métronidazole, voir les sections **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** et **EFFETS INDÉSIRABLES** de la monographie de la ciprofloxacine.

On n'a pas encore effectué d'études cliniques définitives sur les infections graves autres que des infections des voies respiratoires.

La durée du traitement dépend de la gravité de l'infection. En général, le traitement par la ciprofloxacine doit se poursuivre pendant au moins trois jours après la disparition des signes et des symptômes de l'infection. La durée habituelle du traitement est de 7 à 14 jours. Cependant, pour les infections graves ou avec complications, un traitement plus long peut être nécessaire. Les infections osseuses et articulaires peuvent exiger un traitement pendant quatre à six semaines ou plus.

Traitement séquentiel par voie i.v./orale

Chez les patients recevant de la ciprofloxacine par voie intraveineuse, on peut envisager de passer à la ciprofloxacine par voie orale lorsque l'état clinique le permet, selon le jugement du médecin. Les études cliniques évaluant l'emploi du traitement séquentiel par voie i.v./orale n'ont toutefois pas été effectuées dans

les cas de septicémie.

Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est surtout éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale (voir **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**). Cette autre voie d'élimination semble compenser la réduction de l'excrétion rénale chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Le tableau suivant présente des directives sur l'ajustement posologique. Cependant, la surveillance des concentrations sériques de médicament constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 3. Dose quotidienne maximale administrée en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine

| Clairance de la créatinine en mL/min/1,73 m ² | Dose quotidienne maximale | Concentration sérique de créatinine en mg/100 mL |
|--|---------------------------|--|
| | i.v. | |
| 31-60 | 800 mg | 1,4-1,9 |
| ≤ 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 3 pour déterminer la posologie. 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. La créatinine sérique doit indiquer un état d'équilibre de la fonction rénale.

Clairance de la créatinine (mL/s)

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

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

Unités traditionnelles (mL/min)

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

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

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP chez les personnes de moins de

18 ans n'ont pas été établies. La ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP ne doit pas être administrée à des enfants ou à des adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Administration

Perfusion intraveineuse intermittente

La ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Le médicament ne doit pas être administré par une injection rapide. La perfusion lente d'une solution diluée dans une large veine permet de réduire au minimum l'inconfort du patient et de diminuer le risque d'irritation veineuse.

Si la ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP doit être administrée en concomitance avec un autre médicament, chaque médicament doit être administré séparément, conformément à la posologie et à la voie d'administration recommandées de chaque médicament. Seule la ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse, BP contient de la ciprofloxacine à 2,0 mg/mL, et doit être administrée « tel quel ».

Comme c'est le cas de tous les produits médicamenteux à administration parentérale, les mélanges pour perfusion intraveineuse doivent être inspectés visuellement pour vérifier leur clarté, la présence de particules, de précipités, d'une décoloration et de fuites avant leur administration, lorsque la solution et son contenant le permettent.

SURDOSAGE

Par suite d'un surdosage aigu, des cas réversibles de néphrotoxicité, d'arthralgie, de myalgie et de symptômes liés au SNC 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.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de la synthèse de l'ARN et 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 la synthèse de l'ARN et des protéines.

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

Pharmacodynamie

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 : La ciprofloxacine réduit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine.

Pharmacocinétique

Tableau 4. Sommaire des paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine obtenus chez des volontaires en bonne santé

| | T_½ (h) | Clairance | Volume de distribution |
|----------------------------|--------------------------|------------------|-------------------------------|
| Dose unique moyenne | 5-6 heures | 35 L/h | 2-3 L/kg |

Généralités : La ciprofloxacine et le métronidazole ont été étudiés en association; les taux sériques de ciprofloxacine ne sont pas significativement modifiés par le métronidazole, aux doses étudiées. Les taux sériques de métronidazole, administré par voie orale à raison de 500 mg toutes les 6 heures en association avec la ciprofloxacine à 500 mg administrée par voie orale toutes les 12 heures sont : $ASC_{0-6} = 156,3 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$, $C_{\text{max}} = 31,3 \text{ mg/L}$ et $T_{\text{max}} = 1,71 \text{ heure}$. Les taux sériques de métronidazole, administré par voie intraveineuse à raison de 500 mg toutes les 6 heures en association avec la ciprofloxacine à 400 mg administrée par voie intraveineuse toutes les 12 heures sont : $ASC_{0-6} = 153,0 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$, $C_{\text{max}} = 33,6 \text{ mg/L}$ et $T_{\text{max}} = 1,0 \text{ heure}$ (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES – PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**).

Suivant une perfusion de 400 mg de ciprofloxacine par voie i.v. toutes les 8 heures en association avec 50 mg/kg de pipéracilline sodique par voie i.v. toutes les 4 heures, les concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine étaient de 3,02 µg/mL à 30 minutes, et de 1,18 µg/mL entre 6 et 8 heures suivant la fin de la perfusion. La concentration moyenne de ciprofloxacine sérique, administrée seule à raison de 400 mg par voie i.v. toutes les 8 heures, était de 3,67 µg/mL à 30 minutes et de 1,16 µg/mL à 6 heures après la fin de la perfusion.

Absorption :

Après une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine, les concentrations sériques maximales moyennes ont été atteintes à la fin de la perfusion. La pharmacocinétique de la ciprofloxacine était linéaire dans tout l'intervalle posologique, allant jusqu'à 400 mg par voie intraveineuse.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques d'un schéma posologique administré par voie i.v. deux fois par jour par rapport à trois fois par jour n'a indiqué aucun signe d'accumulation du médicament, que ce soit pour la ciprofloxacine ou ses métabolites.

Une perfusion i.v. de 200 mg de ciprofloxacine sur une période de 60 minutes ou la prise d'une dose de 250 mg par voie orale, toutes deux administrées toutes les 12 heures, a produit une aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

Une dose de 400 mg de ciprofloxacine administrée par perfusion de 60 minutes toutes les 12 heures était bioéquivalente à une dose de 500 mg administrée par voie orale toutes les 12 heures, pour ce qui était de l'ASC.

Une dose de 400 mg administrée par voie i.v. en 60 minutes toutes les 12 heures a entraîné une C_{max} similaire

à celle obtenue avec une dose orale de 750 mg.

L'ASC d'une dose de 400 mg de ciprofloxacine administrée par perfusion de 60 minutes toutes les 8 heures est équivalente à celle d'une dose de 750 mg administrée par voie orale 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 diffuse librement dans l'espace extravasculaire. L'ampleur 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 rapportées : la déséthyléneciprofloxacine (M_1), la sulfociprofloxacine (M_2), l'oxociprofloxacine (M_3) et la formylciprofloxacine (M_4). Les métabolites M_1 à M_3 ont une activité antibactérienne comparable ou inférieure à celle de l'acide nalidixique. Le métabolite M_4 , dont la concentration est la plus faible des quatre, a une activité antimicrobienne largement équivalente à celle de la norfloxacine.

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

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

Populations particulières et états pathologiques

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

Insuffisance hépatique : Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère ou modérée), 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 la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion i.v. 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 insuffisance hépatique légère ou modérée) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Minipoches : Protéger de la lumière, d'une chaleur excessive et du gel.

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

Une fois la poche ouverte, il faut l'utiliser rapidement.

Comme c'est le cas de tous les produits médicamenteux à administration parentérale, les mélanges pour injection/perfusion intraveineuse doivent être inspectés visuellement pour vérifier leur clarté, la présence de particules, de précipités, d'une décoloration et de fuites avant leur administration, lorsque la solution et son contenant le permettent. Ne pas utiliser la solution si elle est trouble, si elle présente des particules ou des précipités, ou en cas de fuite. Jeter la partie inutilisée de la solution.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Minipoches : chaque millilitre contient 2 mg de ciprofloxacine dans des minipoches prêtes à l'emploi de 100 mL et de 200 mL.

Les minipoches sont constituées de polychlorure de vinyle (PVC), et sont recouvertes d'un suremballage qui les protège de l'humidité.

Minipoches :

| | | |
|-------------------------------------|-----------------|-----------------|
| Ciprofloxacine, USP | 200 mg | 400 mg |
| Monohydrate de dextrose, Ph. Eur. | 5,5 g | 11,0 g |
| Solution d'acide lactique, Ph. Eur. | 64 mg | 128 mg |
| Acide chlorhydrique dilué (0,1 N) | pH de 3,5 à 4,6 | pH de 3,5 à 4,6 |
| Eau pour injection, Ph. Eur. | q.s.p. 100 mL | q.s.p. 200 mL |

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

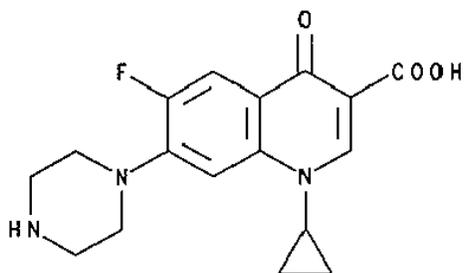
Substance pharmaceutique

Nom propre : Ciprofloxacine

Nom chimique : Acide cyclopropyl-1 fluoro-6 dihydro-1,4 oxo-4 (pipérazinyl-1)-7 quinoléine carboxylique-3

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3$; 331,4 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La ciprofloxacine est une poudre cristalline de couleur blanche à jaune pâle soluble dans l'acide chlorhydrique dilué (0,1 N) et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol. La ciprofloxacine fond à environ 255 °C, avec décomposition. Le pH de la ciprofloxacine est de 7,6 à 0,1 g/L d'eau à 20 °C. Le pK_{a1} et le pK_{a2} mesurés à l'aide d'une solution 3×10^{-4} molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

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

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 provoqué un relâchement faible, mais significatif, lié à la dose, des muscles lisses des voies respiratoires. Cependant, à ces doses, elle n'a pas d'effet sur les contractions provoquées par les leucotriènes D4 et l'histamine.

Effets sur le SNC

Des doses de 0, 10, 20 ou 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à 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 la sécrétion acide de base de l'estomac 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 chez l'humain

Pharmacocinétique

À la suite d'une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 mg et 400 mg de ciprofloxacine à 13 hommes volontaires en bonne santé (de 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 dans l'intervalle des doses allant de 200 mg à 400 mg administrées par voie intraveineuse (voir le tableau 5). À l'état d'équilibre, la demi-vie d'élimination sérique était d'environ 5 à 6 heures, et la clairance totale d'environ 35 L/h. À raison d'un schéma de 12 heures, la comparaison des paramètres pharmacocinétiques suivant l'administration de la 1^{re} dose et de la 5^e dose par voie i.v. n'a indiqué aucun signe d'accumulation du médicament.

Une perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine administrée en 60 minutes toutes les 12 heures, à raison de 6 doses, à 12 hommes volontaires en bonne santé (de 18 à 40 ans), a produit une aire sous la courbe (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à celle produite par une dose de 500 mg administrée par voie orale toutes les 12 heures. Une dose de 400 mg administrée par voie i.v. en 60 minutes toutes les 12 heures a entraîné une C_{max} similaire à celle obtenue avec une dose orale de 750 mg.

Une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures produit une ASC équivalente à celle produite par une dose orale de 250 mg prise toutes les 12 heures.

La pharmacocinétique était proportionnelle à la dose, et aucun changement significatif n'a été observé quant à la clairance ou à la demi-vie pour ce qui était de cet intervalle posologique (voir ci-dessous).

Tableau 5. Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine suivant l'administration de doses uniques à des volontaires en bonne santé, par voie orale/i.v.

| Dose | 250 mg | 500 mg | 750 mg | 200 mg par voie i.v.* | 400 mg par voie i.v.* |
|---------------------------------|--------|--------|--------|-----------------------|-----------------------|
| C _{max} (mg/L) | 1,42 | 2,6 | 3,41 | 2,14 | 4,6 |
| T _½ (h) | 4,19 | 4,87 | 5,34 | 3,4 | 3,5 |
| ASC _{0-inf.} (mg•h/mL) | 5,43 | 10,6 | 15,03 | 5,24 | 11,69 |
| T _{max} (h) | 1,11 | 1,11 | 1,56 | 0,95 | 1 |

* Paramètres i.v. suivant une période de perfusion de 60 minutes.

Des valeurs semblables ont été obtenues après l'administration de doses multiples de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures pendant sept jours.

Tableau 6. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et du métronidazole à l'état d'équilibre chez des volontaires en bonne santé

| Schéma | ASC (mg•h/mL) | C _{max} (mg/L) | T _{max} (h) |
|---|-----------------------------|-------------------------|----------------------|
| (i) Ciprofloxacine en monothérapie | | | |
| Ciprofloxacine à 400 mg par voie i.v. toutes les 12 h | 12,7 (ASC ₀₋₁₂) | 4,56 | 1 |
| (ii) Ciprofloxacine à 400 mg administrée par voie i.v. toutes les 12 h en association avec le métronidazole à 500 mg administré par voie i.v. toutes les 6 h | | | |
| Ciprofloxacine | 15,9 (ASC ₀₋₁₂) | 5,21 | 1 |
| Métronidazole | 153,0 (ASC ₀₋₆) | 33,6 | 1 |

Remarque : Suivant l'administration répétée de métronidazole à 500 mg par voie i.v. trois fois par jour, le pic

et le creux des concentrations plasmatiques moyennes du métronidazole à l'état d'équilibre étaient de 26 µg/mL et de 12 µg/mL, respectivement.

Figure 1
Concentration sérique moyenne de ciprofloxacine (mg/L) en fonction du temps après l'administration d'une seule dose intraveineuse en 60 minutes

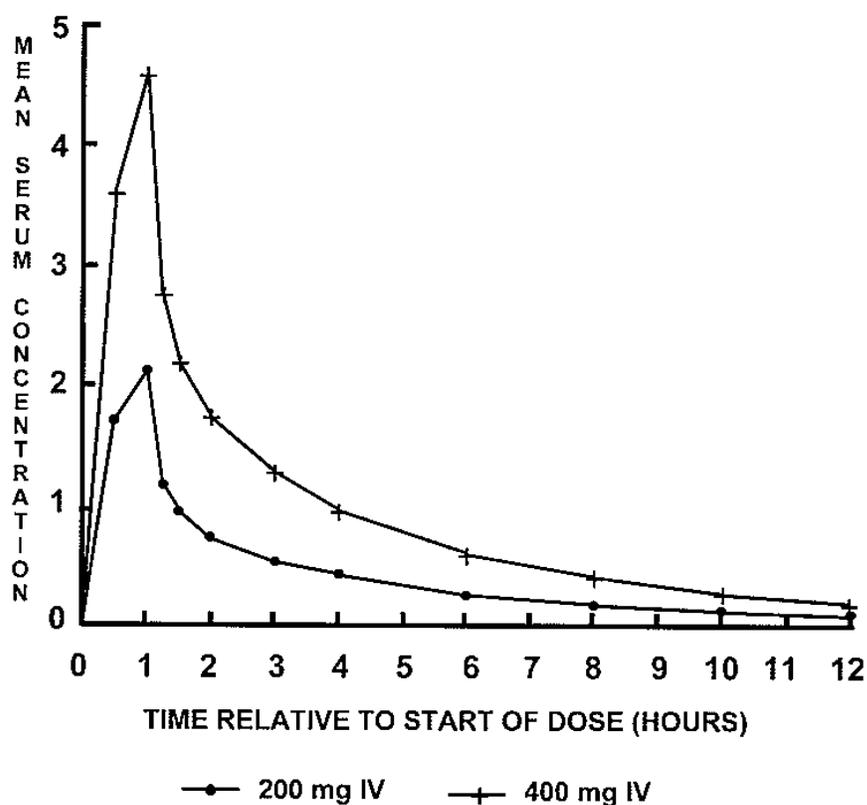


Tableau 7. Excrétion urinaire moyenne de ciprofloxacine

| | Heures suivant l'administration d'une seule dose | | | |
|----------------------|--|----------------|----------------|----------------|
| | 0 à 2 | 2 à 4 | 4 à 8 | 8 à 12 |
| | Concentration urinaire en mg/L (± É-T) | | | |
| 200 mg par voie i.v. | 335,2 (± 61,5) | 99,9 (± 16,0) | 71,7 (± 10,9) | 31,24 (± 4,06) |
| 400 mg par voie i.v. | 706,0 (± 99,0) | 181,3 (± 25,9) | 127,1 (± 18,9) | 63,5 (± 7,4) |

| Quantité excrétée en mg (\pm É-T) | | | | |
|--------------------------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|
| 200 mg par voie i.v. | 58,8 (\pm 9,3) | 13,6 (\pm 3,2) | 14,1 (\pm 9,0) | 7,5 (\pm 2,5) |
| 400 mg par voie i.v. | 125,0 (\pm 7,2) | 24,1 (\pm 4,7) | 35,1 (\pm 12,7) | 15,7 (\pm 3,9) |

Remarque : Dose i.v. administrée en 30 minutes.

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, à un degré moindre, par voie extrarénale. De faibles concentrations de quatre métabolites ont été rapportées : la déséthylènciprofloxacine (M_1 ; 1,8 %), la sulfociprofloxacine (M_2 ; 5,0 %), l'oxociprofloxacine (M_3 ; 9,6 %) et la formylciprofloxacine (M_4 ; 0,1 %).

Suivant l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ^{14}C à six hommes volontaires en bonne santé (âge : $23,7 \pm 1,89$ ans; poids : $80,2 \pm 3,45$ kg), 15 % de la ciprofloxacine a été récupéré sous forme inchangée 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 de Kehr. 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 du médicament à 9 hommes volontaires en bonne santé (âge : $26,8 \pm 9,7$ ans; poids : $63,9 \pm 6,4$ kg), environ 50 % à 70 % de la dose est excrétée dans l'urine sous forme de médicament inchangé. Après l'administration d'une dose i.v. de 200 mg, les concentrations urinaires de ciprofloxacine dépassent généralement 200 $\mu\text{g/mL}$ pendant les 2 premières heures suivant l'administration, et sont généralement supérieures à 10 $\mu\text{g/mL}$ de 8 à 12 heures après l'administration. L'excrétion urinaire de ciprofloxacine est quasiment complète dans les 24 heures suivant l'administration. Environ 15 % d'une dose i.v. se retrouve dans les fèces dans les 5 jours suivant l'administration, ce qui peut provenir de la clairance biliaire ou de l'élimination transintestinale. À la suite de l'administration intraveineuse, environ 10 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites.

Facteurs influençant les paramètres pharmacocinétiques

Insuffisance rénale

La ciprofloxacine est surtout éliminée par les reins. Certaines modifications de la dose sont recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine suivant l'administration de plusieurs doses par voie i.v. a été comparée entre des sujets dont la fonction rénale est normale et d'autres atteints de divers degrés d'insuffisance rénale (voir le tableau 8, groupes 1 à 4). Les patients atteints d'insuffisance rénale présentaient des concentrations significativement plus élevées de ciprofloxacine, de métabolites M_1 et M_2 , et des clairances rénales moindres.

Les résultats des études portant sur des patients sous dialyse péritonéale et sous hémodialyse démontrent que très peu de ciprofloxacine est éliminée par dialyse.

Une étude croisée ouverte a été menée auprès de huit patients sous dialyse péritonéale. Les patients ont reçu une seule dose de ciprofloxacine par voie i.v. à deux occasions distinctes, une fois avec dialyse fréquente (échange de liquide à 4, 8, 12 et 24 heures) et une fois avec une dialyse retardée (échange de liquide à 12 et 24 heures). Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et des métabolites M_1 et M_2 n'étaient pas significativement différents entre une dialyse fréquente ou une dialyse retardée, sauf que les clairances de la

ciprofloxacine et de M₂ dans le dialysat étaient plus élevées lorsque la dialyse était réalisée fréquemment. Au tableau 8, le groupe 5 affiche les résultats pharmacocinétiques concernant le groupe sous dialyse fréquente.

Lors d'une étude croisée ouverte, sept patients sous hémodialyse ont reçu une seule dose de ciprofloxacine par voie i.v. à deux occasions séparées, une fois juste après l'hémodialyse, et une fois deux heures avant l'hémodialyse. Les résultats ont démontré que les paramètres pharmacocinétiques n'étaient pas significativement différents entre les deux traitements pour la ciprofloxacine et les métabolites M₁ et M₂. Au tableau 8, le groupe 6 affiche les résultats pharmacocinétiques concernant le groupe ayant reçu le médicament deux heures avant l'hémodialyse.

Tableau 8. Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂ suivant l'administration i.v. à des volontaires en bonne santé, à des patients atteints d'insuffisance rénale, à des patients sous dialyse péritonéale et à des patients sous hémodialyse

| Group e | Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ² | Dose de ciprofloxacine par voie i.v. | Paramètre | | | | | | | | |
|---------|--|--------------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------------|---|-----------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|--------------------|
| | | | Ciprofloxacine | | | M ₁ (déséthylenciprofloxacine) | | | M ₂ (sulfociprofloxacine) | | |
| | | | ASC ₀₋₁₂ (mg•h/L) | C1 _r (L/h) | T _½ (h) | ASC ₀₋₁₂ (mg•h/L) | C1 _r (L/h) | T _½ (h) | ASC ₀₋₁₂ (mg•h/L) | C1 _r (L/h) | T _½ (h) |
| 1 | > 90 | 400 mg toutes les 8 h x 11 | 10,2 | 20,3 | 4,59 | 0,19 | 19,9 | 5,04 | 0,98 | 19,5 | 2,3 |
| 2 | 61-90 | 400 mg toutes les 8 h x 11 | 15,4 | 10,9 | 5,23 | 0,34 | 10,8 | 8,14 | 1,5 | 10,7 | 3,1 |
| 3 | 31-60 | 400 mg toutes les 12 h x 8 | 21,5 | 6,91 | 5,72 | 0,57 | 7,1 | 9,1 | 4,21 | 6,52 | 5,3 |
| 4 | ≤ 30 | 300 mg toutes les 12 h x 8 | 30,1 | 1,36 | 8,33 | 1,09 | 1,7 | 15,2 | 13 | 1,09 | 14 |
| 5 | Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale | 400 mg en dose unique | 38,7 | 0,98 | 8,39 | 4,49 | 0,074 | 28,6 | 54,8 | 0,08 | 23 |
| 6 | Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse | 400 mg en dose unique | 38,4 | 0,11 | 11,40 | 2,05 | 0,087 | 11,6 | 29,9 | 0,073 | 13 |

Insuffisance hépatique

Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec insuffisance hépatique légère ou modérée), 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 la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion i.v. 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 insuffisance hépatique légère ou modérée) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

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

La ciprofloxacine réduit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine.

Liaison aux protéines sériques

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

Concentrations tissulaires

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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe entre 0,2 et 0,4 heure. Le volume de distribution à l'équilibre ($V_{d_{eq}}$) et le $V_{d_{aire}}$ se situaient tous deux entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le volume du compartiment central se situait 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 la variation de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques.

L'analyse portant sur un modèle pharmacocinétique à trois compartiments a permis de déterminer approximativement l'ampleur et la cinétique de la distribution entre deux compartiments périphériques : un compartiment s'équilibrant rapidement (V_2) et dont la vitesse de clairance intercompartimentale est élevée, ce qui explique la baisse rapide des concentrations sériques de ciprofloxacine immédiatement après la perfusion, et un second compartiment tissulaire où l'équilibre s'établit lentement et dont la clairance intercompartimentale est relativement lente. Ceci contribue à l'augmentation de la demi-vie terminale (de quatre à cinq heures) de la ciprofloxacine administrée par voie i.v.

Voici les résultats de cette étude :

Le volume de distribution calculé à l'équilibre (V_{eq}) était compris entre 2,0 et 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 9 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 9. Distribution de la ciprofloxacine dans les tissus/liquides humains

| Tissu/liquide | Nbre de patients | Dose unique de ciprofloxacine | Concentration maximale (mg/kg ou mg/L) | Concentration sérique moyenne (mg/L) | Temps après l'administration (h) |
|--------------------|------------------|-------------------------------|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| Tissus bronchiques | 10 | 200 mg par voie i.v. | 3,94 ± 2,5 | 1,62 ± 0,7 | 0,97 |
| Vagin | 18 | 100 mg par voie i.v. | 1,13 ± 0,2 | 0,61 ± 0,12 | 0,5 |

| | | | | | |
|--------|----|----------------------|-------------|-------------|-----|
| Ovaire | 18 | 100 mg par voie i.v. | 1,00 ± 0,23 | 0,61 ± 0,12 | 0,5 |
|--------|----|----------------------|-------------|-------------|-----|

MICROBIOLOGIE

L'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre des isolats cliniques de bactéries aérobies et anaérobies à Gram positif et à Gram négatif est présentée au tableau 10. Elle exerce son action bactéricide en inhibant la topoisomérase II (ADN gyrase) et la topoisomérase IV (toutes deux des topoisomérases de type II), qui sont nécessaires pour la réplication, la transcription, la réparation et la recombinaison de l'ADN. La sensibilité a été déterminée par des tests de dilution sur gélose ou bouillon de culture, à un pH de 7,1 à 7,4, en faisant appel à des tailles d'inoculum allant de 10^4 à 10^5 unités formatrices de colonies (UFC) par mL.

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

La plupart des souches de *Pseudomonas cepacia*, certaines souches de *Pseudomonas maltophilia* et la plupart des bactéries anaérobies (incluant *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*, mais excluant *Clostridium perfringens*) sont résistantes à la ciprofloxacine.

Tableau 10. Pourcentage cumulé de souches inhibées à la concentration de ciprofloxacine indiquée

| Genre ou espèce | (Nombre de souches) | mg/L | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---------------------|------|-----|-----|------|------|------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|
| | | 0,02 | 0 | 0,1 | 0,12 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 |
| <i>Acinetobacter antiratus</i> | -42 | | 2 | 12 | 19 | 52 | 86 | 95 | | 98 | 100 | | | |
| <i>Actinomyces</i> spp. | -3 | | | | | | 33,3 | | | | 100 | | | |
| <i>Branhamella catarrhalis</i> | -28 | 4 | 43 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Campylobacter jejuni</i> | -100 | | | 64 | 95 | 97 | 100 | | | | | | | |
| <i>Chlamydia trachomatis</i> | -10 | | | | | | | 70 | 100 | | | | | |
| <i>Clostridium</i> spp. | -8 | | | | 10 | 55 | 75 | | 95 | 100 | | | | |
| <i>Clostridium perfringens</i> | -12 | | | | 8,3 | 83 | 100 | | | | | | | |
| <i>Citrobacter freundii</i> | -19 | 88 | 94 | | | | 100 | | | | | | | |
| <i>Citrobacter diversus</i> | -3 | 66 | 100 | | | | | | | | | | | |
| <i>Citrobacter</i> spp. | -4 | 100 | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> | -5 | 50 | 83 | | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter agglomerans</i> | -2 | 100 | | | | | | | | | | | | |
| <i>Enterobacter cloacae</i> | -49 | 61 | 86 | 96 | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Escherichia coli</i> | -203 | 84 | 92 | 93 | 96 | 98 | 99 | 100 | | | | | | |
| <i>Flavobacterium breve</i> | -3 | | | | | | 66 | 100 | | | | | | |

| Genre ou espèce | (Nombre de souches) | mg/L | | | | | | | | | | | | |
|---|---------------------|------|-----|-----|------|------|------|------|-----|------|-----|-----|----|----|
| | | 0,02 | 0 | 0,1 | 0,12 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 |
| <i>Fusobacterium</i> spp. | -8 | | | | | 25 | 50 | | 75 | 87,5 | 100 | | | |
| <i>Haemophilus ducreyi</i> | -72 | 100 | | | | | | | | | | | | |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (souche productrice de bêta-lactamase) | -50 | | 90 | 100 | | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | -32 | 78 | 97 | | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Klebsiella pneumonia</i> | -40 | 21 | 72 | 85 | 90 | 97 | 100 | | | | | | | |
| <i>Klebsiella</i> spp. | -24 | 33 | 88 | 92 | | 96 | 100 | | | | | | | |
| <i>Morganella morganii</i> | -12 | 92 | 100 | | | | | | | | | | | |
| <i>Moraxella</i> spp. | -5 | | 20 | | 40 | 60 | 80 | 100 | | | | | | |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (souche non productrice de bêta-lactamase) | -15 | | 13 | 73 | 87 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Propionibacterium</i> spp. | -42 | | | | 2,4 | 28,6 | 88,1 | 92,9 | 100 | | | | | |
| <i>Proteus mirabilis</i> | -57 | 28 | 88 | 93 | 98 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Proteus vulgaris</i> | -3 | 100 | | | | | | | | | | | | |
| <i>Providencia alcalifaciens</i> | -6 | 33 | | | | | 66 | | 100 | | | | | |
| <i>Providencia rettgeri</i> | -5 | | 80 | | 100 | | | | | | | | | |
| <i>Providencia stuartii</i> | -16 | 6 | 25 | 38 | 50 | 56 | 75 | | 100 | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | -187 | 1 | 2 | 7 | 41 | 65 | 83 | 89 | 96 | | 98 | 100 | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (souche mucoïde associée à la fibrose kystique) | -(30) | | 3 | 20 | 43 | 63 | 80 | 100 | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (souche non mucoïde associée à la fibrose kystique) | | | | 13 | 50 | 93 | 100 | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (souche bactérienne non associée à la fibrose kystique) | | | 3 | 57 | 88 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas cepacia</i> | -10 | | | | | | | 50 | 100 | | | | | |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i> | -8 | | | | 50 | 75 | 100 | | | | | | | |
| <i>Pseudomonas maltophilia</i> | -11 | | | 9 | | | 36 | 55 | 64 | 82 | 91 | 100 | | |
| <i>Salmonella</i> spp. | -81 | | 33 | 68 | 96 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Serratia marcescens</i> | -12 | | 50 | 100 | | | | | | | | | | |

| Genre ou espèce | (Nombre de souches) | mg/L | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|------|----|-----|------|------|-----|-----|-----|---|---|----|----|----|
| | | 0,02 | 0 | 0,1 | 0,12 | 0,25 | 0,5 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 |
| <i>Shigella</i> spp. | -59 | | 97 | 98 | 98 | 100 | | | | | | | | |
| <i>Shigella sonnei</i> | -45 | 100 | | | | | | | | | | | | |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | -101 | | 2 | 5 | 15 | 52 | 95 | 100 | | | | | | |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | -64 | 5 | | 6 | 28 | 84 | 95 | 100 | | | | | | |
| <i>Streptococcus faecalis</i> | -39 | | | | | | 31 | 87 | 100 | | | | | |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | -51 | | | | | 9 | 27 | 100 | | | | | | |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> | -10 | | | | | | 20 | 50 | 100 | | | | | |

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la ciprofloxacine contre les bactéries aérobies ne sont pas significativement affectées par les changements liés à la taille de l'inoculum, tant qu'il est compris entre 5×10^3 et 5×10^6 UFC/point. Cinq espèces bactériennes, *Staphylococcus aureus* K734, *Staphylococcus epidermidis* H846, *Streptococcus faecalis* 7149, *Escherichia coli* 2345 et *Proteus mirabilis* 2349 ont été soumises à un test des CMI avec une taille d'inoculum comprise entre 5×10^3 et 5×10^6 . *Streptococcus faecalis* a affiché une augmentation de quatre fois, alors que les autres espèces ont affiché seulement une augmentation de deux ou trois fois (tableau 11). On n'a pas noté de différence entre les CMI déterminées dans le bouillon Mueller Hinton et celles déterminées dans le bouillon Iso-Sensitest.

Des CMI de 8 à 16 fois plus élevées ont été obtenues lorsque ces microorganismes ont été testés dans un bouillon Mueller Hinton à un pH de 4,8 par rapport aux valeurs obtenues à un pH de 7,3 (tableau 11). Cette réduction de l'activité antibactérienne indique un effet significatif du pH.

Certaines études ont démontré que l'augmentation de la concentration de magnésium dans le milieu utilisé pour les tests *in vitro* diminuait l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine. Ni le supplément de zinc ni celui de calcium n'a le même effet. Le mécanisme permettant au magnésium de s'opposer à l'activité de la ciprofloxacine est inconnu.

Tableau 11. Effet de la composition du milieu de culture, du pH et de la taille de l'inoculum sur l'activité antibactérienne de la ciprofloxacine

| Microorganisme/souche | CMI (mg/L) | | | | |
|---|-----------------|-------|-------|---|-----------------|
| | pH ^a | | | Taille de l'inoculum (UFC) ^b | |
| | 4,8 | 7,3 | 8,8 | 5×10^3 | 5×10^6 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> K 734 | 4 | 0,5 | 0,5 | 0,25 | 0,5 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> H 846 | 2 | 0,25 | 0,25 | 0,125 | 0,25 |
| <i>Streptococcus faecalis</i> 7 149 | 8 | 1 | 1 | 0,5 | 2 |
| <i>Escherichia coli</i> 2345 | 0,5 | 0,016 | 0,016 | 0,008 | 0,016 |

| | | | | | | |
|--------------------------|------|---|------|-------|-------|------|
| <i>Proteus mirabilis</i> | 2349 | 1 | 0,03 | 0,016 | 0,008 | 0,03 |
|--------------------------|------|---|------|-------|-------|------|

^a Bouillon Mueller Hinton (BBL) 5 x 10⁵ UFC/mL.

^b Aucune différence entre les CMI déterminées dans le bouillon Mueller Hinton (BBL) et celles déterminées dans le bouillon Iso-Sensitest (Oxiod).

Apparition d'une résistance

La résistance à la ciprofloxacine *in vitro* apparaît lentement par une mutation en plusieurs étapes. La fréquence générale de la résistance à la ciprofloxacine causée par des mutations spontanées va de moins de 1 x 10⁻⁹ à 1 x 10⁻⁶. La prévalence de la résistance peut varier géographiquement et avec le temps chez certaines espèces. Il est souhaitable d'obtenir de l'information sur la résistance à l'échelle locale, en particulier lorsqu'on traite des infections graves.

Épreuves de sensibilité

Méthodes de dilution : Des méthodes quantitatives servent à déterminer les CMI des antimicrobiens. Ces CMI permettent d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes normalisées fondées sur une méthode de dilution (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont normalisées et de concentrations normalisées de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères suivants :

Pour les épreuves sur le genre *Enterobacteriaceae*, les espèces *Enterococcus* et les espèces *Staphylococcus* :

| | <u>Interprétation</u> |
|-----|------------------------------|
| ≤ 1 | Sensible (S) |
| 2 | Intermédiaire (I) |
| ≥ 4 | Résistant (R) |

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 comme équivoque et, si l'agent pathogène n'est pas totalement sensible à un autre médicament pouvant être administré, l'épreuve de sensibilité doit être refaite. Une sensibilité intermédiaire indique que l'antimicrobien pourrait être utile contre les infections touchant les sites où il atteint des concentrations élevées ou quand de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue aussi une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques mineurs non régulés causent des erreurs d'interprétation majeures.

Si l'agent pathogène est « résistant », il ne sera probablement pas inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang et un autre médicament devra être choisi. Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité normalisées. La poudre de ciprofloxacine normalisée doit fournir les CMI suivantes :

| <u>Microorganisme</u> | | <u>Diamètre de la zone (mm)</u> |
|------------------------------|------------|--|
| <i>Enterococcus faecalis</i> | ATCC 29212 | 0,25-2,0 |
| <i>Escherichia coli</i> | ATCC 25922 | 0,004-0,015 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 25923 | 0,12-0,5 |

Méthodes de diffusion : Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Pour l'une de ces méthodes normalisées, on doit utiliser des inoculums dont les concentrations sont normalisées. Selon cette méthode, la sensibilité des microorganismes à la ciprofloxacine est déterminée à l'aide de disques de papier imprégnés d'une solution de ciprofloxacine, à raison de 5 µg de cette substance.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité normalisée effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères suivants :

| Diamètre de la zone (mm) | Interprétation |
|---------------------------------|-----------------------|
| ≥ 21 | (S) Sensible |
| 16-20 | (1) Intermédiaire |
| ≤ 15 | (R) Résistant |

Pour les résultats obtenus par des techniques de dilution, l'interprétation doit suivre les règles ci-dessus. Il doit y avoir une corrélation entre le diamètre obtenu par la méthode des disques et la CMI de la ciprofloxacine.

Comme c'est le cas des techniques de dilution normalisées, il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves par diffusion. Pour la technique de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doit fournir les diamètres de zone suivants avec ces souches du contrôle de la qualité des épreuves de laboratoire :

Tableau 12. Intervalles quotidiens pour la ciprofloxacine avec les souches de contrôle de la qualité

| Souches de CQ | Diamètre de la zone autour du disque (mm) | CMI (mg/L) |
|------------------------------------|--|-------------------|
| <i>S. aureus</i> (ATCC 25923) | 22-30 | – |
| <i>S. aureus</i> (ATCC 29213) | – | 0,25-1,0 |
| <i>E. coli</i> (ATCC 25922) | 30-40 | 0,008-0,03 |
| <i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853) | 25-33 | 0,25-1,0 |
| <i>N. gonorrhoeae</i> (ATCC 49226) | 48-58 | ≤ 0,008 |

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

| Espèce | Voie d'administration | DL₅₀* (mg/kg) |
|---------------|------------------------------|---------------------------------|
| Souris | orale | environ 5 000 |
| Rat | orale | environ 5 000 |
| Lapin | orale | 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 orale : Des doses allant jusqu'à 100 mg/kg administrées à des rats ont été tolérées et n'ont causé aucune lésion. Des réactions pseudo-allergiques causées par la libération d'histamine ont été observées chez des chiens.

Administration parentérale : Dans le groupe recevant la dose la plus élevée chez chacune des espèces (rats : 80 mg/kg; singes : 0 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 caractéristiques en présence de corps étrangers, lesquelles sont causées par des précipités cristalloïdes. Ces altérations sont considérées comme des réactions inflammatoires secondaires provoquées par la présence de corps étrangers et résultant de la précipitation d'un complexe cristallin dans le système des tubules rénaux distaux.

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

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

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

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

Pouvoir carcinogène

Au cours d'études sur le pouvoir carcinogène menées sur des souris (21 mois) et des rats (24 mois) et ayant porté sur l'administration de doses quotidiennes allant jusqu'à environ 1 000 mg par kg de poids corporel aux souris et 125 mg par kg de poids corporel aux rats (dose quotidienne portée à 250 mg par kg de poids corporel après 22 semaines), aucun signe d'effet cancérigène n'a été observé 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 eux.

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 point de mutation (négatif)
- Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)
- Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat en culture primaire (positif)

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

- Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat
- Test du micronoyau (souris)
- Test de mutation létale dominante (souris)
- Moelle osseuse de hamster chinois

Études particulières sur la tolérabilité

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

Tolérabilité rénale : La cristallisation observée au cours des études sur les animaux 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 les animaux, 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 les animaux 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) and *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4):754-762.
3. Auckenthaler R, Michea-Hamzhepour M, Pechere JC. *In-vitro* activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(Suppl.B):29-39.
4. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC *et al.* Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5 \square 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 et Weuta H (éditeurs) 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, Vallée F, Fiset C, Chassé 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-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(3):350-352.
21. Licitra CM, Brooks RG, Siegler BE. Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:805-807.
22. Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. 8th ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
23. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. 6th ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2003.
24. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazques CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl. 4A):220-223.
25. Raof 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 et Weuta H (éditeurs) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, p. 291-296, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1986.
29. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl. D.):21-29.
30. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activities in Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):581-586.
31. Zeiler H-J. Evaluation of the In Vitro Bactericidal Action of Ciprofloxacin on Cells of Escherichia Coli in the Logarithmic and Stationary Phases of Growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):524-527.
32. Cox CE. Brief Report: Sequential Intravenous and Oral Ciprofloxacin versus Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Am J Med* 1989;87(5a): 157S-159S.
33. Menon L., Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief Report: Sequential Intravenous/Oral Ciprofloxacin Compared with Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections. *Am J Med* 1989;87(5a): 119S-120S.

34. Données internes, Bayer Inc.
35. Thorsteinsson SB, Bergan T, Johannesson G, Thorsteinsson HS, Rohwedder R. Tolerance of Ciprofloxacin at Injection Site, Systemic Safety and Effect of Electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987;33:448-451.
36. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. From the Departments of Thoracic Medicine and Microbiology, Dudley Road Hospital, Birmingham, 1^{er} juin 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 Cipro, Cipro I.V., Cipro I.V. en mini-sacs et suspension buvable Cipro, Bayer Inc., Canada. 8 mai 2006.
39. Monographie de ciprofloxacin pour perfusion intraveineuse, BP (ciprofloxacin à 2 mg/mL dans du dextrose à 5,5 %), Mayne Pharma (Canada) Inc., numéro de contrôle : 101497, date de préparation : 18 avril 2007.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

 CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP

Ciprofloxacine à 2 mg/mL dans du dextrose à 5,5 %

Solution stérile

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre **CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE**.

Mises en garde et précautions importantes

Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, sont associées à des effets invalidants et à long terme comme les suivants :

- **tendinite (inflammation d'un tendon), rupture d'un tendon.**
- **neuropathie périphérique (trouble des nerfs).**
- **problèmes dans le cerveau, comme des crises convulsives, des psychoses, de la confusion et d'autres symptômes.**

Consultez le tableau EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE dans la section Renseignements sur le médicament à l'intention des patients pour connaître d'autres symptômes et obtenir de plus amples détails.

Demandez à votre médecin si ce médicament vous convient.

Quelles sont les raisons d'utiliser CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE?

La ciprofloxacine pour perfusion intraveineuse est utilisée pour traiter certaines infections bactériennes.

Les antibactériens, comme la ciprofloxacine pour perfusion i.v., traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser la ciprofloxacine pour perfusion i.v. exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive de la ciprofloxacine pour perfusion i.v. pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie que la ciprofloxacine pour perfusion i.v. pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE agit-elle?

La ciprofloxacine aide à empêcher l'action de substances bactériennes nécessaire à la croissance, ce qui entraîne la mort des bactéries et la réduction de l'infection.

Quels sont les ingrédients de CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE?

Ingrédient médicamenteux : Ciprofloxacine, USP

Ingrédients non médicamenteux : monohydrate de dextrose, Ph. Eur., solution d'acide lactique, Ph. Eur., et acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE est offerte dans la forme posologique suivante :

Solution pour injection

2 mg/mL dans du dextrose à 5,5 % (offerte à 200 mg/100 mL et à 400 mg/200 mL).

N'utilisez pas CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE si vous êtes:

- êtes allergique à la ciprofloxacine.
- allergique aux médicaments de la famille des quinolones.
- êtes allergique à l'un des ingrédients non médicamenteux de ce médicament.
- prenez de la tizanidine. Cela pourrait augmenter l'effet de la tizanidine et accroître le risque de présenter les effets secondaires suivants:
 - tension artérielle basse.
 - somnolence.
 - endormissement.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si vous:

- avez des antécédents de crises convulsives.
 - avez des antécédents de troubles des tendons associés à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des quinolones.
 - êtes atteint d'une maladie qui touche les artères de votre cerveau et qui entraîne l'épaississement des parois des vaisseaux sanguins.
 - avez d'épilepsie ou d'une maladie rénale.
 - prenez de la théophylline (médicament bronchodilatateur).
 - avez déjà présenté une diarrhée à la suite de l'administration d'un antibactérien.
 - êtes enceinte ou planifiez une grossesse.
 - allaitez ou prévoyez allaiter. La ciprofloxacine passe dans le lait maternel. Discutez de l'alimentation de votre bébé avec votre médecin.
 - êtes un enfant de moins de 18 ans.
 - vous présentez un anévrisme de l'aorte; il s'agit d'un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin qu'on appelle l'aorte;
 - vous ou un membre de votre famille présentez un anévrisme, c'est-à-dire un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin de votre corps;
 - vous présentez une dissection aortique, c'est-à-dire une déchirure dans la paroi de l'aorte;
 - vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet;
 - votre tension artérielle est élevée;
- vous êtes atteint d'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde :

- La ciprofloxacine peut causer :
 - des étourdissements.
 - de la somnolence.
 - une sensation de tête légère.

Si vous présentez ces symptômes, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines.

- La ciprofloxacine peut causer une réaction à la lumière (p. ex. un coup de soleil). Vous devez donc :
 - éviter l'exposition excessive au soleil, les lampes solaires et les lits de bronzage.
 - cesser de prendre ce produit et parler à votre médecin si vous présentez les symptômes suivants :
 - coup de soleil, ampoules, éruption cutanée ou enflure de la peau.

Autres mises en garde à connaître :

- Perturbations de la glycémie :

Les médicaments comme CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la glycémie chez les patients atteints de diabète. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort ont été observés lors de l'utilisation de médicaments comme CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP. Si vous êtes atteint de diabète, vérifiez souvent votre glycémie pendant le traitement par CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP.

- Les quinolones, y compris CIPROFLOXACIN INTRAVENOUS INFUSION, BP, ont été associées à un grossissement ou un « renflement » d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme de l'aorte ou anévrisme d'un gros vaisseau périphérique) et à une dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte).
 - Votre risque de présenter ces problèmes est plus élevé si :
 - vous êtes une personne âgée;
 - vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un anévrisme;
 - vous présentez un anévrisme de l'aorte ou une dissection aortique;
 - vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
 - votre tension artérielle est élevée ou vous êtes atteint d'athérosclérose.
 - Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans votre abdomen, votre poitrine ou votre dos, une sensation de pulsation dans votre abdomen ou des étourdissements, ou si vous perdez conscience, obtenez immédiatement des soins médicaux.

Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout produit de santé que vous prenez, y compris des médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Les médicaments qui peuvent interagir avec CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE sont les suivants :

- Théophylline (réactions graves signalées).
- Caféine.
- Cyclosporine.
- Warfarine.
- Probénécide.
- Fenbufène.

- Glyburide et méthotrexate.

Comment prendre CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE :

Posologie habituelle :

Votre médecin vous dira quelle quantité de médicament vous devez prendre. Cela dépend du type d'infection que vous présentez et de la gravité de l'infection.

Surdosage :

Comme CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE vous est administrée sous la supervision d'un médecin, il est improbable que vous en receviez trop. Cela peut exiger une intervention médicale d'urgence.

Si vous pensez avoir pris trop de CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires possibles de CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE?

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires possibles de CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans le présent document, ou si votre état s'aggrave ou ne s'améliore pas :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la section « **Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si** » :

Cessez de prendre CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE et communiquez avec votre médecin si :

- vous avez des symptômes d'une réaction allergique, comme les suivants :
 - éruption cutanée, urticaire, formation d'ampoules ou autres réactions cutanées.
 - enflure de la bouche, de la gorge, des membres.
 - difficulté à respirer.
 - battements de cœur rapides ou irréguliers, ou évanouissement.
- vous ressentez de la douleur dans un tendon, ou vous présentez une enflure ou une rupture d'un tendon. Vous devez :
 - vous reposer.
 - éviter l'exercice physique.
- vous êtes atteint de neuropathie (lésions des nerfs) et vous présentez notamment les symptômes suivants :
 - douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse.
- vous avez une diarrhée grave (sanglante ou liquide) avec ou sans les symptômes suivants :

- fièvre.
- douleurs ou sensibilité à l'estomac.

Vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Consultez immédiatement votre médecin.

Les autres effets secondaires comprennent les suivants :

- votre vision change ou se détériore. Consultez votre médecin ou un spécialiste de la vue immédiatement.
- nausées, étourdissements.
- aggravation de myasthénie grave (une maladie des muscles), accompagnée de symptômes comme les suivants :
 - faiblesse.
 - difficulté à marcher et à avaler, paupières tombantes.

N'utilisez pas CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE si vous êtes atteints de myasthénie grave.

- Troubles mentaux, comme les suivants:
 - confusion, maux de tête, tremblements.
 - hallucinations, dépression, agitation.
 - difficulté à dormir, anxiété, nervosité et pensées suicidaires.

Si vous avez des pensées suicidaires, communiquez avec votre médecin.

- douleur au point d'injection.
- diarrhée, gaz, douleurs à l'estomac, crampes, malaise.
- perte d'audition, troubles de l'odorat et du goût, perte d'appétit.
- difficulté à dormir, migraine, éruption cutanée, transpiration.

Les effets secondaires fréquents comprennent :

- les réactions au point d'injection.
- les éruptions cutanées.
- la diarrhée.

Les effets secondaires qui disparaissent spontanément comprennent :

- une sensation de « tête légère ».
- l'insomnie (difficulté à dormir).
- les cauchemars.

Des cas de neuropathie (trouble des nerfs) ont été signalés chez des patients qui recevaient des quinolones, y compris CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE.

Si des symptômes de neuropathie surviennent (comme douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse), vous devez :

- cesser de prendre CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE.
- consulter votre médecin immédiatement.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|--------------|---|
| Symptôme/effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats |
| | Cas graves | Tous les cas | |
| RARES | | | |
| Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, battements de cœur rapides | | | √ |
| Réaction de photosensibilité : hypersensibilité à la lumière, cloques sur la peau | | | √ |
| Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon | | | √ |
| Hyperglycémie : besoin fréquent d'uriner, soif, faim, fatigue, vision floue, maux de tête, trouble de la concentration | √ | | |
| Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : changements d'humeur, changements de la vision, confusion, étourdissements, battements cardiaques rapides, sensation d'évanouissement, maux de tête, faim, tremblements, transpiration, faiblesse | | √ | |
| FRÉQUENCE INCONNUE | | | |
| Trouble intestinal grave : diarrhée persistante, diarrhée sanglante ou liquide, douleur/crampes abdominales ou à l'estomac, sang/mucus dans les selles | | | √ |
| Trouble nerveux (neuropathie) : douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse | | | √ |
| Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles pâles | | √ | |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Trouble cardiaque (allongement de l'intervalle QT) : battements de cœur irréguliers | | √ | |
| Problèmes de santé mentale : anxiété, confusion, dépression, agitation ou nervosité, pensées ou gestes suicidaires, hallucinations, incapacité de penser clairement ou de se concentrer, perte de mémoire, paranoïa ou perte de contact avec la réalité | | √ | |
| Troubles neurologiques : crises convulsives (convulsions), tremblements | | | √ |
| Hausse de la pression à l'intérieur de votre crâne : vision double ou trouble, maux de tête, nausées | | √ | |
| Anévrisme de l'aorte (renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin qu'on appelle l'aorte)/dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte) : étourdissements, perte de conscience, sensation de pulsation dans l'abdomen, douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos. | | | √ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE sera conservée à la pharmacie ou à l'hôpital. Le produit sera conservé à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 °C à 25 °C, à l'abri de la lumière, de la chaleur excessive et du gel.

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

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 8 juillet 2019