

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

### **COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrDom-CIPROFLOXACIN**

(Comprimés de ciprofloxacine, USP)  
100 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg

**Antibactérien**

**DOMINION PHARMACAL**  
6111 Royalmount Ave., Suite  
100 Montréal, Quebec  
H4P 2T4

**Date de Revision:**  
**10 septembre 2019**

**Numéro de contrôle de la présentation: 229111**

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	10
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE .....	25
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	25
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	27
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
COMPOSITION .....	28
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
ESSAIS CLINIQUES .....	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
MICROBIOLOGIE .....	37
TOXICOLOGIE.....	41
RÉFÉRENCES .....	52
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>55</b>

Pr **Dom-CIPROFLOXACIN**

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

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

**Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique / Teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés / 100 mg, 250 mg, 500 mg et 750 mg	<i>Une liste complète figure à la rubrique</i> <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

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

**Infections des voies respiratoires**

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique causées par :

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Exacerbations aiguës de la bronchite chronique causées par :

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella pneumoniae*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*

*Staphylococcus aureus*

Sinusite aiguë causée par :

*Haemophilus influenzae*

*Moraxella catarrhalis*

Il ne faut pas prescrire Dom-CIPROFLOXACIN aux patients présentant des exacerbations bactériennes aiguës d'une maladie pulmonaire obstructive chronique simple/non compliquée (soit les patients ayant une maladie pulmonaire obstructive chronique sans facteurs de risque sous-jacents)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease - 2008 update - highlights for primary care. O'Donnell et al. Can Respir J 2008; 1S(Suppl A):1A-8A.

Dom-CIPROFLOXACIN n'est pas indiqué contre la bronchite chronique.

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, Dom-CIPROFLOXACIN doit être administré en alternance avec d'autres agents actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance pendant le traitement. Des épreuves de sensibilité doivent donc être faites périodiquement au cours du traitement pour dépister l'émergence d'une résistance bactérienne.

### **Infections des voies urinaires**

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

*Citrobacter diversus*  
*Citrobacter freundii*  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Morganella morganii*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus faecalis*

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

Dans les cas de cystite bactérienne aiguë non compliquée, réserver l'emploi de Dom-CIPROFLOXACIN aux circonstances dans lesquelles aucune autre option thérapeutique n'existe. Effectuer une culture urinaire avant d'amorcer le traitement afin de confirmer la sensibilité à la ciprofloxacine.

### **Prostatite bactérienne chronique**

Infections causées par :  
*Escherichia coli*

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

Infections causées par :  
*Enterobacter cloacae*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Proteus mirabilis*  
*Proteus vulgaris*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*  
*Streptococcus pyogenes*

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

Infections causées par :

*Enterobacter cloacae*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia marcescens*  
*Staphylococcus aureus*

### **Diarrhée infectieuse (lorsqu'un traitement antibactérien est indiqué)**

Infections causées par :

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

### **Porteurs de méningocoques**

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

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

Infections causées par :

*Salmonella paratyphi*  
*Salmonella typhi*

### **Gonorrhée non compliquée**

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

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de Dom-CIPROFLOXACIN et d'autres antibiotiques, il faut utiliser Dom-CIPROFLOXACIN seulement pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

Réserver l'emploi de Dom-CIPROFLOXACIN aux patients pour qui aucune autre option thérapeutique n'existe ET dans les cas démontrés de sensibilité à la ciprofloxacine OU dans les cas très probables, soit d'au moins 95 %, de sensibilité à la ciprofloxacine, selon les tendances locales en matière de sensibilité.

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

### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Chez les personnes âgées, la dose doit être déterminée selon la gravité de la maladie et la clairance de la créatinine (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale** pour savoir comment modifier la dose en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine).

### **Enfants (< 18 ans)**

L’innocuité et l’efficacité de Dom-CIPROFLOXACIN n’ont pas été établies chez les personnes de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Dom-CIPROFLOXACIN n’est pas recommandé chez les personnes de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particuliers – Enfants [< 18 ans]**).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Dom-CIPROFLOXACIN est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents d’hypersensibilité à la ciprofloxacine, à tout antibactérien de la famille des quinolones, ou à un des excipients. Une liste exhaustive figure à la rubrique **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- L’administration concomitante de ciprofloxacine et d’agomélatine<sup>a</sup> est contre-indiquée parce qu’elle peut entraîner une augmentation indésirable de l’exposition à l’agomélatine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- 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) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

<sup>a</sup> Non commercialisé au Canada à l’heure actuelle

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris les Dom-CIPROFLOXACIN, ont été associées à des réactions indésirables invalidantes et potentiellement persistantes qui, jusqu'à maintenant, incluent, sans s'y limiter : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.
- On a démontré que les Dom-CIPROFLOXACIN allongeaient l'espace QT sur l'électrocardiogramme de certains patients (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil cardiovasculaire**).
- Des réactions d'hypersensibilité et/ou anaphylactiques graves ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris des Dom-CIPROFLOXACIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire**).
- Les fluoroquinolones, y compris les Dom-CIPROFLOXACIN, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon chez les patients de tout âge. Le risque est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Les fluoroquinolones, y compris les Dom-CIPROFLOXACIN, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer les Dom-CIPROFLOXACIN chez les patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Appareil locomoteur**).
- Le traitement par une quinolone peut causer une crise d'épilepsie et une psychose toxique. Des convulsions, une hausse de la pression intracrânienne (y compris le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris des Dom-CIPROFLOXACIN. Les Dom-CIPROFLOXACIN doivent être administrés avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Effets sur le système nerveux central**).
- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant des Dom-CIPROFLOXACIN (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Foie/voies biliaires/pancréas**).

### Généralités

L'utilisation de ciprofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions

médicamenteuses. Pour connaître la liste d'interactions potentielles reconnues, voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

L'administration prolongée de Dom-CIPROFLOXACIN 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.

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

### **Appareil cardiovasculaire**

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

### **Système endocrinien/métabolisme**

#### ***Perturbations de la glycémie***

Les fluoroquinolones, dont les Dom-CIPROFLOXACIN, ont été associées à des perturbations de la glycémie, y compris à l'hyperglycémie et à l'hypoglycémie symptomatiques, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un hypoglycémiant oral (p. ex. le glibenclamide) ou par l'insuline. Chez ces patients, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. **DES CAS D'HYPOGLYCÉMIE GRAVE AYANT MENÉ AU COMA OU À LA MORT ONT ÉTÉ SIGNALÉS.** En cas de réaction hypoglycémique, le traitement par les Dom-CIPROFLOXACIN doit être abandonné sur-le-champ et un traitement approprié doit être instauré (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament-médicament**).

### **Appareil digestif**

#### ***Maladie associée à Clostridium difficile***

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

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



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

### **Foie/voies biliaires/pancréas**

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

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

### **Système immunitaire**

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

Il faut interrompre la prise de Dom-CIPROFLOXACIN dès la première manifestation d'un rash ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline ou de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines pressives, et assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques.

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

dont purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques.

### **Appareil locomoteur**

#### ***Myasthénie grave***

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

#### ***Tendinite***

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, y compris la ciprofloxacine (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**). Il faut cesser le traitement par Dom-CIPROFLOXACIN si un tendon est douloureux, enflammé ou rompu. Le cas échéant, le patient doit se reposer et éviter l'activité physique tant que le diagnostic de tendinite ou de rupture d'un tendon n'a pas été exclu. Le risque de tendinite et de rupture d'un tendon associé au traitement par une fluoroquinolone est encore plus élevé chez les patients âgés (en général ayant plus de 60 ans), chez les patients qui prennent un corticostéroïde et chez les transplantés du rein, du cœur ou du poumon. Outre l'âge avancé et le traitement par un corticostéroïde, les facteurs indépendants qui peuvent accroître le risque de rupture d'un tendon comprennent l'activité physique intense, l'insuffisance rénale et les troubles antérieurs des tendons, tels que la polyarthrite rhumatoïde. Une tendinite et une rupture d'un tendon sont aussi survenues en l'absence des facteurs de risque ci-dessus chez des patients traités par une fluoroquinolone. La rupture d'un tendon peut survenir pendant ou après le traitement et des cas sont survenus plusieurs mois après la fin du traitement. Il faut cesser le traitement par la ciprofloxacine si un tendon est douloureux, enflé, enflammé ou rompu. Il faut dire au patient de se reposer aux premiers signes de tendinite ou de rupture d'un tendon et de communiquer avec son médecin pour qu'il le fasse passer à un antimicrobien d'une famille autre que celle des quinolones.

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

### **Effets sur le système nerveux central**

#### **Réactions indésirables psychiatriques**

Les fluoroquinolones, dont les Dom-CIPROFLOXACIN, ont été associées à un risque accru de réactions indésirables psychiatriques, y compris les suivantes : psychoses toxiques, hallucinations ou paranoïa; dépression ou idées suicidaires; anxiété, agitation ou nervosité; confusion, délire, désorientation ou troubles de l'attention; insomnie ou cauchemars; et troubles de la mémoire. Des cas de suicide ou de tentative de suicide ont été signalés, surtout chez des patients ayant des antécédents médicaux de dépression ou présentant un facteur de risque sous-jacent de dépression. Ces réactions peuvent survenir après la première dose. En cas de telles

réactions chez un patient traité par des Dom-CIPROFLOXACIN, on doit abandonner le traitement et prendre les mesures voulues.

### **Réactions indésirables touchant le système nerveux central**

Les fluoroquinolones, dont les Dom-CIPROFLOXACIN, ont été associées à un risque accru de crises épileptiques (convulsions), à une hausse de la pression intracrânienne (y compris syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne), à des tremblements et à une sensation de tête légère. Des cas de patients en état de mal épileptique sont également survenus. Comme les autres fluoroquinolones, les Dom-CIPROFLOXACIN doivent être utilisés avec prudence en présence d'un trouble soupçonné ou connu du système nerveux central (SNC) pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. artériosclérose cérébrale grave et épilepsie) ou d'autres facteurs de risque pouvant prédisposer le patient aux crises épileptiques ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex. certains traitements médicamenteux et dysfonctionnement rénal). En cas de telles réactions chez un patient traité par des Dom-CIPROFLOXACIN, on doit abandonner le traitement sur-le-champ et prendre les mesures voulues (voir **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**).

### **Neuropathie périphérique**

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

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

### **Appareil rénal**

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

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

### **Peau**

#### ***Phototoxicité***

On a montré que la ciprofloxacine produisait des réactions de photosensibilisation. Des réactions phototoxiques modérées ou graves ont été observées chez les patients exposés au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant le traitement par des médicaments de cette famille. Éviter l'exposition

excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets. Abandonner le traitement en cas de phototoxicité (p. ex. réactions cutanées semblables à un coup de soleil).

### **Sensibilité et résistance**

#### ***Émergence de bactéries résistantes aux médicaments***

Prescrire des Dom-CIPROFLOXACIN s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

### **Troubles de la vue**

Si des troubles de la vue manifestent en association avec l'utilisation de Dom-CIPROFLOXACIN, consulter un spécialiste de la vue.

### **Populations particulières**

#### ***Femmes enceintes***

L'innocuité du chlorhydrate de ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. Les comprimés de Dom-CIPROFLOXACIN ne doivent pas être administrés aux femmes enceintes, à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé au cours des études effectuées sur les animaux avec le chlorhydrate de ciprofloxacine.

#### ***Femmes qui allaitent***

L'innocuité de la ciprofloxacine durant l'allaitement n'a pas été établie. 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 Dom-CIPROFLOXACIN, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et des risques pour le nourrisson.

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

***Personnes âgées (≥ 65 ans) :*** Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque de réactions indésirables pourrait être plus grand chez les personnes âgées dont la fonction rénale est alertée (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain**).

## **Surveillance et essais de laboratoire**

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

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les renseignements ci-dessous sont un résumé des données sur l'innocuité recueillies au cours des essais cliniques sur les Dom-CIPROFLOXACIN et depuis la commercialisation de ces médicaments.

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

*Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques* Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux 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 réactions indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Les Dom-CIPROFLOXACIN sont généralement bien tolérés. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale (1991), 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

L'incidence des réactions indésirables a été de 8,0 %. Chez des sujets recevant un traitement par voie orale au cours d'études cliniques, les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

La plupart des réactions indésirables signalées étaient d'intensité légère ou modérée seulement.

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

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

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

**Appareil digestif :** douleurs abdominales, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose

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

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

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

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** hausse de la créatinine. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : œdème du visage, hyperglycémie et hypoglycémie.

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

**Système nerveux :** agitation, confusion, convulsions, étourdissements, hallucinations, maux de tête, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : paresthésie (paralgie périphérique), rêves anormaux (cauchemars), anxiété, crises d'épilepsie (dont état de mal épileptique), dépression (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets sur le système nerveux central**). Les réactions suivantes ont été

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

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

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

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

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

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

#### **Anomalies des épreuves sanguines et biologiques**

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

#### **Effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance**

#### **Réactions indésirables au médicament signalées depuis la commercialisation**

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la

commercialisation à l'échelle mondiale chez des patients traités par la ciprofloxacine (indépendamment de l'incidence, du lien avec le médicament, de la préparation, de la posologie, de la durée du traitement et de l'indication) : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), arythmie, flutter auriculaire, diathèse hémorragique, bronchospasme, diarrhée liée à *C. difficile*, candidurie, souffle cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, collapsus cardiovasculaire, thrombose cérébrale, frissons, délire, somnolence, dysphasie, œdème (des conjonctives, des mains, des lèvres, des membres inférieurs, du cou), épistaxis, dermatite exfoliatrice, fièvre, hémorragie digestive, goutte (exacerbation), gynécomastie, perte auditive, hémoptysie, cystite hémorragique, hyperpigmentation, raideur articulaire, sensation ébrieuse, adénopathie, réaction maniaque, myoclonie, nystagmus, douleurs (bras, seins, épigastre, pieds, mâchoires, cou, muqueuse buccale), paranoïa, neuropathie périphérique, phobie, épanchement pleural, neuropathie multiple, polyurie, hypotension orthostatique, embolie pulmonaire, purpura, allongement de l'espace QT, calculs rénaux, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, agitation, rhabdomyolyse, torsades de pointes, psychose toxique, absence de réponse, saignement urétral, pollakiurie, ectopie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, vésicules, baisse de l'acuité visuelle et troubles de la vue (lumières clignotantes, altération de la perception des couleurs, lumières trop fortes).

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

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

**DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ SIGNALÉES CHEZ DES PATIENTS RECEVANT LA CIPROFLOXACINE ET LA THÉOPHYLLINE DE FAÇON CONCOMITANTE.** Ces réactions comprennent l'arrêt cardiaque, les crises d'épilepsie, l'état de mal épileptique et l'insuffisance respiratoire. Des effets indésirables semblables ont été signalés chez des patients recevant la théophylline seule, mais on ne peut écarter la possibilité que la ciprofloxacine puisse aggraver ces réactions. Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline faire les modifications nécessaires de la posologie.

### ***Cytochrome P450***

La ciprofloxacine est contre-indiquée chez les patients traités en concomitance par l'agomélatine a ou la tisanidine parce que peut entraîner une augmentation indésirable de l'exposition à ces médicaments.

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur des enzymes 1A2 du CYP450. Il faut faire preuve de prudence quand on administre la ciprofloxacine à des patients qui prennent d'autres médicaments inhibés par la même voie enzymatique (p. ex. théophylline, méthylxanthines, caféine, duloxétine, clozapine et zolpidem). 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.

<sup>a</sup> Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.



## **Interactions médicament-médicament**

*On a dressé la liste ci-dessous à partir des interactions médicamenteuses signalées, des études sur les interactions médicamenteuses ou des interactions possibles compte tenu de l'importance et de la gravité prévues des interactions (soit celles qui constituent des contre-indications).*

**Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

<b>Dénomination commune</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Agomélatine <sup>a</sup>	T	Aucune donnée clinique disponible sur l'interaction avec la ciprofloxacine. La fluvoxamine, puissant inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibe de façon importante le métabolisme de l'agomélatine, ce qui augmente de 60 fois (intervalle de 12 à 412) l'exposition (ASC) à l'agomélatine. On peut s'attendre à des effets semblables avec l'administration concomitante de ciprofloxacine.	Il ne faut pas administrer l'agomélatine en concomitance avec la ciprofloxacine, car il peut en résulter une augmentation indésirable de l'exposition à l'agomélatine et des risques associés à l'hépatotoxicité (voir <b>CONTRE- INDICATIONS</b> ).
Antidiabétiques	É	Des altérations de la glycémie, dont hyperglycémie et hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux quinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonylurées, tels le glibenclamide et le glimépiride) ou par l'insuline.	Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir <b>RÉACTIONS INDÉSIRABLES</b> ).
Caféine et autres dérivés des xanthines	EC	On a démontré que la caféine perturbe le métabolisme et la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. L'ingestion exagérée de caféine doit être évitée. La ciprofloxacine réduit l'élimination de la caféine et inhibe la formation de paraxanthine après l'administration de caféine.  L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant par la ciprofloxacine et des produits contenant de la caféine ou de la pentoxifylline (oxpentifylline).
Antiarythmiques de la classe IA ou III	É	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).	Comme avec d'autres fluoroquinolones, des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec un antiarythmique de la classe IA (p. ex. la quinidine ou le procainamide) ou III (p. ex. l'amiodarone ou le sotalol).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Clozapine	É	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant sept jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> )	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Cyclosporine	EC	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	Chez ces patients, il faut contrôler les concentrations sériques de créatinine (deux fois par semaine).
Duloxétine	É	Au cours d'études cliniques, on a démontré que l'administration concomitante de duloxétine et d'inhibiteurs de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, tels que la fluvoxamine, pouvait entraîner une augmentation de l'ASC et de la C <sub>max</sub> 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.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Sulfate ferreux	EC	L'administration orale de doses thérapeutiques de sulfate ferreux diminue la biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après le sulfate ferreux.
Produits enrichis de calcium (dont aliments et produits laitiers)	EC	La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible.	On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> à l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> à l'histamine ne semblent pas avoir d'effet significatif sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Lidocaïne	EC	Chez des sujets en bonne santé, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, réduisait de 22 % l'élimination de la lidocaïne administrée par voie intraveineuse. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale de la lidocaïne.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Méthotrexate	É	Le transport tubulaire rénal du méthotrexate peut être inhibé par l'administration concomitante de ciprofloxacine. Il pourrait s'ensuivre une élévation des concentrations plasmatiques de méthotrexate, ce qui est susceptible de faire augmenter le risque de réactions toxiques associées au méthotrexate.	Les patients traités par le méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quand un traitement concomitant est indiqué.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Métoclopramide	EC	Le métoclopramide accélère l'absorption de la ciprofloxacine (administrée par voie orale), ce qui écourte le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales. Aucun effet n'a été observé sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Cations polyvalents	EC	L'administration concomitante d'une quinolone, y compris la ciprofloxacine, avec des produits contenant des cations polyvalents, tels que les antiacides contenant du magnésium/de l'aluminium, les chélateurs de phosphore polymérique, tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et VIDEX® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la quinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures à celles recherchées.  L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins deux heures avant ou six heures après la prise de cations polyvalents.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (enoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits médicaux contenant de l'oméprazole entraîne une légère réduction de la C <sub>max</sub> et de l'ASC de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Anticoagulants (oraux)	EC	L'administration simultanée de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. un antagoniste de la vitamine K) peut accroître les effets anticoagulants de ce dernier. De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez des patients traités par les antibactériens, dont les quinolones. Comme le risque peut dépendre de l'infection sous-jacente, de l'âge et de l'état général du patient, il peut être difficile d'évaluer dans quelle mesure la ciprofloxacine contribue à l'augmentation	Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		du rapport normalisé international (RNI).	
Phénytoïne	EC	Une altération (baisse ou hausse) des concentrations sériques de phénytoïne a été observée chez les patients recevant simultanément la ciprofloxacine et la phénytoïne.	On recommande une surveillance du traitement par la phénytoïne, dont des mesures des concentrations sériques de phénytoïne, pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et de phénytoïne pour éviter la perte de la maîtrise des crises associée à la baisse des concentrations de phénytoïne et pour prévenir les effets indésirables liés à une dose excessive de phénytoïne.
Probenécide	EC	Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations sériques de ciprofloxacine.  L'administration orale concomitante de probénécide (1000 mg) et de ciprofloxacine (500 mg) a entraîné une diminution d'environ 50 % de la clairance rénale de la ciprofloxacine et une augmentation de 50 % de sa concentration dans la circulation générale.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Ropinirole	EC	Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, augmentait la C <sub>max</sub> et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	On recommande de surveiller les effets indésirables liés au ropinirole et de modifier au besoin la dose pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Sildénafil	EC	La C <sub>max</sub> et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine.	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.
Théophylline	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline peut entraîner une augmentation des concentrations sériques de théophylline et une prolongation de la demi-vie	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		<p>d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés à la théophylline.</p> <p>Des études antérieures 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.</p>	
Tizanidine	EC	<p>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<sub>max</sub> multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C<sub>max</sub>]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine.</p> <p>L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif.</p>	La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b> ).
Zolpidem	EC	<p>Chez des volontaires en bonne santé recevant la ciprofloxacine, l'exposition (ASC) au zolpidem a augmenté de 46 % après la prise d'une seule dose de 5 mg administrée avec une dose de 500 mg par voie orale de ciprofloxacine (300,2 ± 11,5 vs 438,1 ± 142,6 ng h/mL).</p>	L'administration concomitante avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

<sup>a</sup> Non commercialisé au Canada à l'heure actuelle

### ***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.

### **Interactions médicament-aliment**

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, toutefois il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement (apport en calcium > 800 mg), avec des produits enrichis de calcium ou avec des boissons enrichies de minéraux, car une réduction de l'absorption est possible. On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après ces préparations (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES : Interactions médicament- médicament et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Considérations posologiques**).

### **Interactions médicament-herbe médicinales**

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

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

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

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

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

Dom-CIPROFLOXACIN peut être pris avant ou après les repas. L'absorption est plus rapide à jeun.

Il faut recommander aux patients de boire beaucoup et d'éviter de consommer des produits laitiers et de prendre des antiacides contenant du magnésium ou de l'aluminium.

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

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

### **Dose recommandée et réglage de la posologie**

#### ***Adultes***

Les posologies recommandées pour les comprimés de Dom-CIPROFLOXACIN sont les suivantes:

**Tableau 3 : Posologies par voie orale recommandées**

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

\* p. ex., pneumonie nosocomiale, ostéomyélite

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

**Populations particulières**

***Altération de la fonction rénale***

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Cependant, elle est aussi métabolisée et partiellement éliminée par les voies biliaire et intestinale (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain**). Cette autre voie d'élimination du médicament semble compenser l'excrétion rénale limitée des patients atteints d'une altération de la fonction rénale. Certaines modifications de la dose sont cependant recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Le tableau suivant donne des directives sur l'adaptation de la posologie pour Dom-CIPROFLOXACIN. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

**Tableau 4 : Dose quotidienne maximale administrée par voie orale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine**

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

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

### ***Hémodialyse***

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, se servir Tableau 4. Administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

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

Clairance de la créatinine (mL/s) =

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

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

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

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

### ***Enfants***

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Dom-CIPROFLOXACIN n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Enfants [< 18 ans]**).

### **Dose oubliée**

Prendre la dose habituelle dès que possible, puis poursuivre le traitement tel qu'il a été prescrit. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, ne pas prendre la dose oubliée et poursuivre le traitement de la manière habituelle. Ne pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée. Continuer le traitement jusqu'à la fin.



## SURDOSAGE

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

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

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

## ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mécanisme d'action

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

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

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

### Pharmacocinétique

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

#### *Absorption*

L'administration d'un seul comprimé à 250 mg, 500 mg ou 750 mg de ciprofloxacine est

suivie d'une absorption rapide et importante, surtout par l'intestin grêle, et les concentrations sériques maximales sont atteintes entre une et deux heures plus tard.

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la suspension buvable de ciprofloxacine à 10 % sont pratiquement identiques à ceux des comprimés.

### Nourriture

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

### ***Distribution***

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

### ***Métabolisme***

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

### ***Élimination***

La ciprofloxacine est en grande partie éliminée sous forme inchangée par voie rénale dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale est d'entre 0,18 et 0,3 L/h/kg et la clairance corporelle totale, d'entre 0,48 et 0,60 L/h/kg. La ciprofloxacine est filtrée par les glomérules et sécrétée par les tubules.

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

### **Populations et affections particulières**

#### ***Personnes âgées (≥ 65 ans)***

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les personnes âgées. L'altération de la fonction rénale peut entraîner une augmentation de l'exposition au médicament chez les personnes âgées, car l'élimination rénale de la

ciprofloxacine est considérable (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain**).

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

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

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

La ciprofloxacine est principalement éliminée par les reins. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain**).

Certaines modifications de la dose sont recommandées, surtout en présence d'un important dysfonctionnement rénal. Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : Populations particulières – Altération de la fonction rénale**).

## **RANGEMENT ET STABILITÉ**

**Comprimés** : Conservez les comprimés à une température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C

## **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

### **Dom-CIPROFLOXACIN à 100 mg**

Dom-CIPROFLOXACIN à 100 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ovale, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 125 » gravé sur l'autre et contiennent du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalent à 100 mg de ciprofloxacine.

Dom-CIPROFLOXACIN à 100 mg sont offerts dans des flacons de 30 et de 100 comprimés ainsi qu'en emballages unitaires contenant 6 comprimés (2 x 3).

### **Dom-CIPROFLOXACIN à 250 mg**

Dom-CIPROFLOXACIN à 250 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ovale, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 126 » gravé sur l'autre et contiennent du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalent à 250 mg de ciprofloxacine.

Dom-CIPROFLOXACIN à 250 mg sont offerts dans des flacons de 50, 100 et 500 comprimés ainsi qu'en emballages unitaires contenant 100 comprimés (10 x 10).

### **Dom-CIPROFLOXACIN à 500 mg**

Dom-CIPROFLOXACIN à 500 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme

ovale, à bord biseautés, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 127 » gravé sur l'autre et contiennent du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 500 mg de ciprofloxacine. Dom-CIPROFLOXACIN à 500 mg sont offerts dans des flacons de 50, 100 et 500 comprimés ainsi qu'en emballages unitaires contenant 100 comprimés (10 x 10).

#### Dom-CIPROFLOXACIN à 750 mg

Dom-CIPROFLOXACIN à 750 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, en forme de capsule modifiée, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 128 » gravé sur l'autre et contiennent du chlorhydrate de ciprofloxacine équivalant à 750 mg de ciprofloxacine. Dom-CIPROFLOXACIN à 750 mg sont offerts dans des flacons de 50, 100 et 500 comprimés ainsi qu'en emballages unitaires contenant 100 comprimés (10 x 10).

### **COMPOSITION**

#### ***Comprimés***

Chlorhydrate de ciprofloxacine

Dioxyde de silice colloïdale, amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate sodique d'amidon et dioxyde de titane

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique — Chlorhydrate de ciprofloxacine

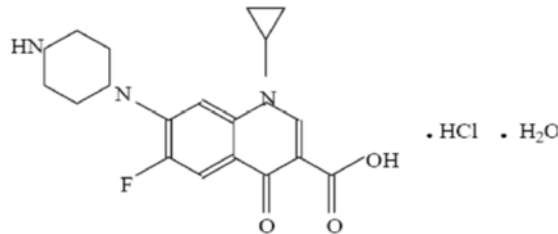
**Dénomination commune :** Chlorhydrate de ciprofloxacine

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

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

**Masse moléculaire :** 385,8 g/mol

**Formule développée :**



#### Propriétés physicochimiques

**Description :** Chlorhydrate de ciprofloxacine USP : cristaux blancs à jaune pâle ou jaunâtre.

**Solubilité :** Il est à peine soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'acide acétique et le méthanol, très soluble dans l'alcool déshydraté, pratiquement insoluble dans l'acétone, l'acétonitrile, l'acétate d'éthyle, l'hexane et le chlorure de méthylène.

**pH :** 3 à 4.5

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité de biodisponibilité

Deux études comparatives de bioéquivalence ont été effectuées sur le produit Dom-CIPROFLOXACIN par rapport au produit de référence Cipro® de Bayer Inc. provenant des É.-U.

La première étude était une étude avec répartition aléatoire et double permutation comparant la biodisponibilité relative d'une dose unique du produit évalué à celle du produit de référence (ciprofloxacine à 750 mg) chez des volontaires bien portants soumis à un jeûne. Les résultats de l'étude, pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques mesurés, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Nom de la substance à analyser - ciprofloxacine Un seul comprimé de ciprofloxacine à 750 mg D'après les données mesurées et exprimées en valeurs log <b>Sans ajustement pour la teneur</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV, %)			
PARAMÈTRE	PRODUIT GÉNÉRIQUE À ÉVALUER Comprimé de ciprofloxacine Lot D001	PRODUIT DE RÉFÉRENCE Cipro® de Bayer Inc. provenant des É.-U. Lot 7JGAT	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	12293,64 12759,1 (25,4)	12354,25 12572,8 (19,4)	99,5
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	12735,39 13217,9 (25,6)	12792,03 13022,0 (19,6)	99,6
C <sub>max</sub> (ng•h/mL)	2348,850 2432,12 (22,5)	2396,964 2426,88 (16,0)	98,0
T <sub>max</sub> * (h)	1,594 (36,4)	1,458 (44,8)	-
T <sub>½</sub> * (h)	5,182 (11,9)	5,158 (8,5)	-

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

La seconde étude était une étude avec répartition aléatoire et triple permutation comparant la biodisponibilité relative d'une dose unique du produit évalué à celle du produit de référence (ciprofloxacine à 750 mg) chez des volontaires bien portants à jeun, et à jeun ou non. Les résultats de l'étude, pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques mesurés, sont présentés ci-dessous.

Nom de la substance à analyser - ciprofloxacine Un seul comprimé de ciprofloxacine à 750 mg D'après les données mesurées et exprimées en valeurs log <b>Sans ajustement pour la teneur</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV, %)			
PARAMÈTRE	PRODUIT GÉNÉRIQUE À ÉVALUER Comprimé de ciprofloxacine Lot D001	PRODUIT DE RÉFÉRENCE Cipro <sup>®</sup> de Bayer Inc. provenant des É.-U. Lot 7JGAT	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)
ASCT (ng•h/mL)	9620,83 9690,8 (12,9)	9678,23 9806,9 (17,0)	103,4
ASCI (ng•h/mL)	10054,27 10137,1 (13,9)	10117,90 10262,9 (17,8)	103,2
C <sub>max</sub> (ng•h/mL)	1963,155 2033,54 (27,1)	1982,802 2030,99 (23,5)	104,8
T <sub>max</sub> (h)	1,792 (48,9)	1,667 (34,9)	-
T <sub>1/2</sub> * (h)	5,397 (12,8)	5,354 (9,7)	-

\* Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

L'étude de bioéquivalence après un repas et à jeun répondait aux exigences du Rapport A du Programme des produits thérapeutiques. Le produit générique Dom-CIPROFLOXACIN a été jugé bioéquivalent au produit de référence de Bayer Inc.

## 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 i.v., suivi d'une perfusion continue d'un mélange de fentanyl [0,04 mg/kg/h] et de déhydrobenzpéridol [0,25 mg/kg/h]). 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<sub>max</sub>) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histamino-libérateurs ont été contrebalancés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilamine. Aucun signe de libération d'histamine chez les animaux éveillés n'a été observé.

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

### ***Effets bronchodilatateurs***

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

### ***Effets sur le système nerveux central (SNC)***

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

### ***Effets gastro-intestinaux***

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

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

### ***Effet sur le glucose sanguin et les triglycérides sériques***

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

Les concentrations de triglycérides sériques dans les 3 groupes étaient légèrement, mais significativement plus basses 60 minutes après l'administration. Cet effet n'était pas proportionnel à la dose. Cependant, après 120 minutes, les concentrations étaient légèrement élevées dans le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

## **Pharmacologie chez l'être humain**

### ***Pharmacocinétique***

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

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

Les concentrations sériques maximales (C<sub>max</sub>) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes une à deux heures après l'administration orale. Les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont aussi augmenté



proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes, 12 heures après l'administration de 250, 500 et 750 mg, étaient de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sérique ( $t_{1/2}$ ) étaient de quatre à six heures (voir Tableau 5 et Figure 1).

**Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine après l'administration d'un seul comprimé de ciprofloxacine s à des volontaires sains**

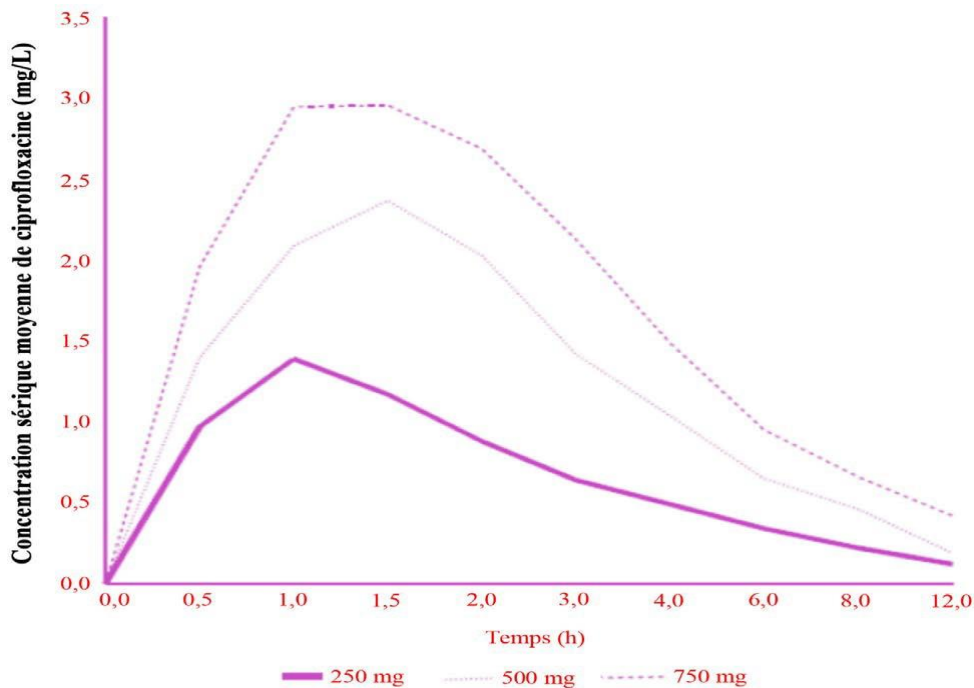
Dose	250 mg	500 mg	750 mg
$C_{max}$ (mg/l)	1,42	2,60	3,41
$T_{1/2}$ (h)	4,19	4,87	5,34
AUG <sub>0-∞</sub> (mg·h/L)	5,43	10,60	15,03
$t_{max}$ (h)	1,11	1,11	1,56

Des valeurs semblables ont été obtenues après l'administration de ciprofloxacine toutes les 12 heures pendant sept jours (voir Tableau 6).

**Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine à l'état d'équilibre chez des volontaires sains**

Schema osologique	ASC <sub>0-12 h</sub> (mg·h/L)	$C_{max}$ (mg/L)	$t_{max}$ (h)
Ciprofloxacine 500 mg p.o. q 12 h	13,7	2,97	1,23

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



### **Métabolisme et élimination**

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, à un degré moindre, par voie extrarénale. De petites concentrations des quatre métabolites suivants ont été observées : déséthylènciprofloxacine (M1) (1,8 %), sulfociprofloxacine (M2) (5,0 %), oxociprofloxacine (M3) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M4) (0,1 %).

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

Le Tableau 7 présente les données d'un autre essai au cours duquel des sujets sains ont reçu un seul comprimé de ciprofloxacine (voir Tableau 7).

**Tableau 7 : Excrétion urinaire moyenne de la ciprofloxacine**

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

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au  $^{14}\text{C}$  à six volontaires sains de sexe masculin (âge :  $23,7 \pm 1,89$  ans; poids :  $80,2 \pm 3,45$  kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été récupérée dans les fèces, ce qui porte à croire que l'extraction hépatique suivie de l'excrétion biliaire constitue une voie extrarénale d'élimination de la ciprofloxacine. Une preuve directe d'excrétion biliaire a été obtenue chez 12 sujets (de 28 à 58 ans) porteurs d'un drain en forme de T. Une concentration biliaire maximale de 16 mg/L a été notée quatre heures après une seule administration orale de 500 mg de ciprofloxacine.

### **Concentrations tissulaires**

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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe

entre 0,2 et 0,4 heure.

Le volume de distribution en équilibre dynamique ( $V_{déd}$ ) et le  $V_{d\text{aire}}$  se situaient respectivement entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le volume du compartiment central était entre 0,16 et 0,63 L/kg, ce qui représente approximativement le volume total de l'eau extracellulaire.

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

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

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

Le Tableau 8 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

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

Tissu/liquide	N <sup>bre</sup> de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles cutanées	6	500 mg p.o.	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 à 6
Os	4	750 mg p.o.	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg p.o.	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 à 4
Tissu prostatique	1	500 mg p.o.	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg p.o.	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Sécrétions nasales	20	500 mg p.o.	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 à 3
Tissu bronchique	10	200 mg i.v.	3,94 ± 2,5	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg i.v.	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5
Ovaires	18	100 mg i.v.	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5

### ***Populations particulières***

#### **Personnes âgées**

Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à quatre

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

**Tableau 9 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et jeunes après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 250 mg**

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

### Altération de la fonction rénale

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration orale d'une dose unique de 250 mg à six sujets (cinq hommes, une femme; âge :  $51 \pm 9$  ans) dont la fonction rénale était normale (voir groupe I, Tableau 13), à six sujets (trois hommes, trois femmes; âge :  $63 \pm 6$  ans) présentant une atteinte de la fonction rénale (voir groupe II, Tableau 13) et à cinq sujets (deux hommes, trois femmes; âge :  $63 \pm 6$  ans) en hémodialyse et présentant une insuffisance rénale en phase terminale (voir groupe III, Tableau 10). Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'ASC a été significativement plus grande, la demi-vie d'élimination a été plus longue (environ le double) et la clairance rénale a été moindre.

L'hémodialyse a entraîné une baisse minime des concentrations plasmatiques. D'après les concentrations observées dans le dialysat, pas plus de 2 % de la dose ne serait éliminée par la dialyse pendant quatre heures, ce qui est moindre que la quantité éliminée dans l'urine pendant 24 heures chez les sujets du groupe II (voir Tableau 10).

**Tableau 10 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine après l'administration par voie orale 'un seul comprimé à 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale**

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

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

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

## **MICROBIOLOGIE**

### **Mécanisme d'action**

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

### **Résistance au médicament**

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

### ***Activité in vitro et in vivo***

La ciprofloxacine est active *in vitro* contre une vaste gamme de microorganismes Gram positif et Gram négatif. La ciprofloxacine est légèrement moins active quand l'épreuve est

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

### **Microorganismes aérobies Gram positif**

*Enterococcus faecalis* (de nombreuses souches ne sont que modérément sensibles)  
*Staphylococcus aureus* (souches sensibles à la méthicilline seulement) *Staphylococcus epidermidis* (souches sensibles à la méthicilline seulement) *Staphylococcus saprophyticus*  
*Streptococcus pyogenes*

### **Microorganismes aérobies Gram négatif**

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

**On ne connaît pas la portée clinique** des données *in vitro* ci-dessous.

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

### **Microorganismes aérobies Gram positif**

*Staphylococcus haemolyticus*  
*Staphylococcus hominis*

### **Microorganismes aérobies Gram négatif**

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

La plupart des souches de *Burkholderia cepacia* et certaines des souches de *Stenotrophomonas maltophilia* sont résistantes à la ciprofloxacine, comme la plupart des

bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis* et *Clostridium difficile*.

### Épreuves de sensibilité

**Méthodes de dilution :** Des méthodes quantitatives servent à déterminer les CMI des antimicrobiens. Ces CMI permettent de connaître de façon approximative la sensibilité d'une bactérie à un antimicrobien. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution (1) (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au Tableau 11.

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

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au tableau 11.

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

**Tableau 11 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine**

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

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

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

<sup>b</sup> Norme valable seulement pour les épreuves portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae*

- effectuées à l'aide d'un milieu HTM (Haemophilus Test Medium) (2)
- c Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées selon la méthode de microdilution à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval
  - d Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO<sub>2</sub> à 5 %
  - e Norme valable seulement pour le test de dilution en gélose effectué avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini
  - f Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini
  - g Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

Si l'agent pathogène est sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent pathogène est intermédiaire, le résultat doit être considéré 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.

**Contrôle de la qualité :** Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au Tableau 12. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau 12.

**Tableau 12 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité**

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

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

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



- Test Medium) (1).
- b Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* testée par la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini dans du CO<sub>2</sub> à 5 % à entre 35 et 37 °C pendant 20 à 24 heures (2).
  - c Souche ATCC 33560 de *C. jejuni* testée par la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2,5 à 5 % de sang lysé de cheval dans un environnement microaérophile à entre 36 et 37 °C pendant 48 heures et à 42 °C après 24 heures, respectivement.
  - d Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée dans un milieu HTM (Haemophilus Test Medium) (2).
  - e Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de diffusion par la méthode des disques à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

**Tableau 13 : DL<sub>50</sub> (mg/kg) dans diverses espèces**

<b>Espèce</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	per os	environ 5000
Rat	per os	environ 5000
Lapin	per os	environ. 2500
Souris	i.v.	environ 290
Rat	i.v.	environ 145
Lapin	i.v.	environ 125
Chien	i.v.	environ 250

### Toxicité chronique

#### *Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë*

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

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

#### *Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique*

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

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

### ***Études de six mois sur la tolérabilité chronique***

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

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

### **Pouvoir carcinogène**

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

### **Toxicologie de la reproduction**

Études sur la fertilité menées chez le rat : La fertilité, le développement intra-utérin et postnatal des petits ainsi que la fertilité de la génération F<sub>1</sub> n'ont pas été altérés par la ciprofloxacine.

### ***Études sur l'effet embryotoxique***

Au cours de ces études, la ciprofloxacine n'a pas eu d'effets tératogènes ni embryotoxiques.

### ***Développement périnatal et postnatal chez le rat***

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

### **Pouvoir mutagène**

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

*Salmonella* : test des microsomes (négatif)

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

Test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris (positif) Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V<sub>79</sub> (négatif)

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

*Saccharomyces cerevisiae* : test de mutation ponctuelle (négatif) Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

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

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

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

#### ***Études particulières sur la tolérabilité***

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

#### ***Études sur la tolérabilité rétinienne***

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

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

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

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

#### ***Études sur la tolérabilité articulaire***

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

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

#### ***Études sur la tolérabilité rétinienne***

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

## RÉFÉRENCES

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. CLSI Document M7-A8, Vol. 29, No. 2. Eighth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
2. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. CLSI Document M2-A10 Vol. 29, No. 1. Tenth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
3. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Nov;18(5):644-5.
4. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and in vitro comparison with other broad-spectrum antibiotics. *Curr Ther Res.* 1985;37(4):754-62.
5. Auckenthaler R, Michea-Hamzehpour M, Pechere JC. In vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Apr;17 Suppl B:29-39.
6. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, et al. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5-microgram disks. *J Clin Microbiol.* 1985 Jun;21(6):880-3.
7. Bauernfeind A, Petermuller C. In vitro activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol.* 1983 Apr;2(2):111-5.
8. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Stark JM, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly. *Respiration.* 1987;51(4):292-5.
9. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen: Excerpta Medica, Amsterdam1985.
10. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. Document M45-A2. Second Edition ed. CLSI, Wayne, PA.2010.
11. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983 Nov;24(5):784-6.
12. Fass RJ. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Nov;18 Suppl D:153-7.
13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Feb;31(2):148-50.

14. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):202-7.
15. Fong IW, Ledbetter WH, Vandenbroucke AC, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Mar;29(3):405-8.
16. Gasser TC, Ebert SC, Graverson PH, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 May; 31(5):709- 12.
17. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinou C, Stefanou J, Daphnis E, Daikos GK. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Clin Microbiol.* 1986 Apr;5(2):232-5.
18. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL, Painter B, et al. Multiple-dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther.* 1985 Jun;37(6):633-7.
19. Greenberg RN, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ, Bollinger MR, et al. Treatment of bone, joint, and soft-tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 Feb;31(2):151-5.
20. Greenberg RN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM, Bollinger M, et al. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):266-9.
21. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. *Thorax.* 1988 Sep;43(9):715-9.
22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet.* 1987(2031):1040.
23. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G, Bigonnesse P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Aug;30(2):260-6.
24. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luthy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Mar;27(3):350-2.
25. Licitra CM, Brooks RG, Sieger BE. Clinical efficacy and levels of ciprofloxacin in tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1987 May;31(5):805-7.
26. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazquez CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):220-3.

27. Raof S, Wollschlager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med.* 1987 Apr 27;82(4A):115-8.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol.* 1983;35(Suppl):61.
29. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V, Griffith E, et al. Worldwide clinical data on efficacy and safety of ciprofloxacin. *Infection.* 1988;16 Suppl 1:S29-43.
30. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. *Excerpta Medica, Amsterdam*; In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985/1986.
31. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother.* 1986 Nov;18 Suppl D:21-9.
32. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Oct;28(4):581-6.
33. Zeiler HJ. 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 Oct;28(4):524-7.
34. Monographie de <sup>Pr</sup>CIPRO<sup>®</sup> (comprimés de ciprofloxacine USP à 250 mg, à 500 mg et à 750 mg), numéro de contrôle 219636, fabriqué par Bayer Inc. Canada. Date de révision : 1er février 2019.

# LISEZ CE QUI SUIT POUR SAVOIR COMMENT UTILISER LE MÉDICAMENT EFFICACEMENT ET SANS DANGER

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

### Dom-CIPROFLOXACIN

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser les **Dom-CIPROFLOXACIN** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme le dépliant est un résumé, il ne contient pas tous les renseignements sur le médicament. Discutez de votre trouble médical avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements sur les **Dom-CIPROFLOXACIN**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des quinolones, tels que les Dom-CIPROFLOXACIN, sont associés à des réactions indésirables invalidantes et possiblement persistantes telles que :
  - inflammation d'un tendon (tendinite), rupture d'un tendon
  - lésions aux nerfs (neuropathie périphérique)
  - troubles du cerveau tels que :
    - épilepsie
    - dépression nerveuse
    - confusion
    - autres symptômes
- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que les Dom-CIPROFLOXACIN :
  - ont allongé les battements du cœur (allongement de l'espace Q-T);
  - ont entraîné des réactions allergiques graves, y compris la mort;
  - peuvent être associés à un risque accru de tendinite (inflammation d'un tendon);
  - peuvent aggraver la myasthénie grave (un trouble musculaire);
  - peuvent causer une crise épileptique et une dépression nerveuse Si vous souffrez d'un trouble du cerveau ou de la colonne vertébrale (p. ex. épilepsie), dites-le à votre médecin;
  - peuvent causer des lésions hépatiques qui peuvent être mortelles.
- Pour plus d'information et connaître les autres symptômes :
  - Voir la section « Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, ... »
  - Voir la section « Quels sont les effets secondaires possibles des Dom-CIPROFLOXACIN »?

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si les Dom-CIPROFLOXACIN vous conviennent.

### **À quoi servent les Dom-CIPROFLOXACIN?**

Les Dom-CIPROFLOXACIN sont utilisés pour traiter certains types d'infection bactérienne. Les antibactériens comme les Dom-CIPROFLOXACIN sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez suivre les directives à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée des Dom-CIPROFLOXACIN pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par ces médicaments (résistance). Cela signifie que les Dom-CIPROFLOXACIN pourraient ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

### **Quel est le mode d'action des Dom-CIPROFLOXACIN?**

Les Dom-CIPROFLOXACIN sont des antibiotiques qui éliminent les bactéries qui causent l'infection.

### **Quels sont les ingrédients des Dom-CIPROFLOXACIN?**

Ingrédient médicamenteux : chlorhydrate de ciprofloxacine

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de silice colloïdale, amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, glycolate sodique d'amidon et dioxyde de titane.

### **Forme posologique des Dom-CIPROFLOXACIN :**

Les Dom-CIPROFLOXACIN à 100 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ovale, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 125 » gravé sur l'autre.

Les Dom-CIPROFLOXACIN à 250 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ovale, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 126 » gravé sur l'autre.

Les Dom-CIPROFLOXACIN à 500 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ovale, à bord biseautés, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 127 » gravé sur l'autre.

Les Dom-CIPROFLOXACIN à 750 mg sont des comprimés pelliculés de couleur blanche, en forme de capsule modifiée, portant la lettre « R » gravée sur un côté et le chiffre « 128 » gravé sur l'autre.

### **N'utilisez pas les Dom-CIPROFLOXACIN dans les cas suivants :**

- Allergie à la ciprofloxacine ou à d'autres antibiotiques de la famille des quinolones.
- Allergie à l'un des ingrédients du médicament (voir « **Quels sont les ingrédients des Dom-CIPROFLOXACIN** »).
- Prise de tizanidine (ZANAFLEX®). Des effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension pourraient survenir.
- Prise d'agomélatine. Les concentrations sériques d'agomélatine pourraient augmenter et provoquer d'autres effets indésirables, dont une toxicité hépatique.

<sup>a</sup> Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle



**Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit, adressez-vous à votre professionnel de la santé avant d'utiliser les Dom-CIPROFLOXACIN. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.**

- Antécédents de crises épileptiques
- Rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'espace QT)
- Faible taux de potassium dans le sang
- Maladie ou atteinte hépatique ou rénale
- Grossesse ou allaitement, présent ou prévu
- Âge de moins de 18 ans
- Antécédents de troubles des tendons (p. ex. douleur, gonflement ou rupture d'un tendon) associés à l'utilisation d'un antibiotique de la famille des quinolones
- Myasthénie grave (un trouble musculaire).

**Autres mises en garde :**

*Modifications de la glycémie*

Les médicaments comme les Dom-CIPROFLOXACIN peuvent augmenter et réduire la glycémie chez les patients atteints de diabète. De graves cas d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant mené au coma ou au décès ont été associés à des médicaments comme les Dom-CIPROFLOXACIN. Si vous souffrez de diabète, mesurez souvent votre glycémie pendant le traitement par les Dom-CIPROFLOXACIN.

Pendant le traitement par les Dom-CIPROFLOXACIN :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires).
- En cas de coup de soleil ou d'éruptions cutanées, communiquez avec votre médecin.
- Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines si vous présentez des étourdissements ou une sensation de tête légère.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les autres produits que vous prenez, dont médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et médicaments de médecine douce.**

**Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec les Dom-CIPROFLOXACIN :**

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique VIDEX® (didanosine); des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris les Dom-CIPROFLOXACIN et la théophylline de façon concomitante.
- les antiacides, multivitamines et autres compléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, de l'aluminium, du fer ou du zinc (voir « Comment prendre les Dom-CIPROFLOXACIN »);
- les antidiabétiques (p. ex. glibenclamide, glimépiride, insuline), car l'association de la ciprofloxacine à ces médicaments peut causer une baisse de la glycémie;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS);

- la caféine (p. ex. le café) et les autres dérivés de la xanthine (p. ex. la pentoxifylline);
- certains médicaments contre les troubles cardiaques appelés « antiarythmiques » (p. ex. quinidine, procaïnamide, amiodarone, sotalol);
- d'autres médicaments, dont :
- les anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol);
- la phénytoïne, la duloxétine, les méthylxanthines, le sevelamer;
- le sucralfate, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, le probénécide;
- le méthotrexate, le métoprolol, la cyclosporine le carbonate de lanthane et le zolpidem.
- Comment prendre les Dom-CIPROFLOXACIN :
- Les Dom-CIPROFLOXACIN doivent être pris tel que prescrit, à peu près à la même heure chaque jour, avec de la nourriture ou à jeun.
- Vous ne devez pas prendre les Dom-CIPROFLOXACIN seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois les Dom-CIPROFLOXACIN avec un repas qui contient de tels produits (voir

#### **Comment prendre Dom-CIPROFLOXACIN :**

- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par les Dom-CIPROFLOXACIN.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par les Dom-CIPROFLOXACIN.
- Avalez le comprimé entier avec de l'eau au besoin. **VOUS NE DEVEZ PAS DIVISER, ÉCRASER NI CROQUER LE COMPRIMÉ.**
- Bien nettoyer la cuillère doseuse à l'eau avec un détergent après l'emploi et bien sécher.
- Si vous prenez les médicaments suivants, prenez-les au moins 6 heures avant ou 2 heures après la prise de Dom-CIPROFLOXACIN :
- Antiacides ou suppléments minéraux contenant du magnésium ou de l'aluminium
- Sucralfate
- Suppléments contenant du fer ou du zinc
- Tout produit (supplément ou nourriture) contenant plus de 800 mg de calcium
- Ne prenez pas les Dom-CIPROFLOXACIN pour un autre trouble et ne donnez de comprimés ou de suspension à personne.

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

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de médicament utiliser et pendant combien de temps.

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

## Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une dose excessive de Dom-CIPROFLOXACIN, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

## Dose oubliée :

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

**Quels sont les effets secondaires possibles des Dom-CIPROFLOXACIN?** Tous les médicaments, y compris les Dom-CIPROFLOXACIN, peuvent avoir des effets secondaires, mais ceux-ci ne surviennent pas chez tout le monde.

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles des Dom-CIPROFLOXACIN n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, ou si votre état s'aggrave ou ne s'améliore pas :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Consultez la section « Pour prévenir les effets secondaires et vous assurer de bien utiliser le produit,... »
- Cessez de prendre les Dom-CIPROFLOXACIN et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :
  - a) Vous présentez des symptômes de réaction allergique tels que :
    - éruptions cutanées, urticaire, ampoules et autres réactions cutanées
    - enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
    - difficulté à respirer
    - battements de cœur irréguliers ou rapide, évanouissements
  - b) Vous présentez une réaction cutanée évoquant un coup de soleil après une exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets.
  - c) Vous présentez des douleurs, un gonflement ou une rupture d'un tendon :
    - prenez du repos
    - évitez l'exercice physique
  - d) Vous présentez une neuropathie (lésions aux nerfs), dont les symptômes sont :
    - douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement ou faiblesse
  - e) Vous présentez une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse), qu'il y ait ou non :
    - fièvre
    - douleur à l'estomac ou sensibilité

Il se pourrait que vous présentiez une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Consultez immédiatement un médecin.

- f) Vous souffrez de problèmes mentaux tels que :
  - confusion, maux de tête, tremblements
  - hallucinations, dépression, agitation
  - difficulté à dormir, anxiété, nervosité, pensées suicidaires

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

Autres effets secondaires :

- changement ou aggravation de la vision; consultez immédiatement un médecin ou un spécialiste de la vue.
- nausée, étourdissements, démarche instable
- gaz, crampes, malaise général
- perte de l'audition, troubles de l'odorat et du goût, perte d'appétit
- migraine, transpiration
- aggravation de la myasthénie grave (un trouble musculaire), dont les symptômes sont :
- faiblesse
- difficulté à marcher ou à avaler; chute des paupières
- N'utilisez pas les Dom-CIPROFLOXACIN dans ce cas. Effets secondaires qui disparaissent spontanément :
- sensation de tête légère
- insomnie (difficulté à dormir)
- cauchemars

**Si un des effets secondaires ci-dessous est grave, adressez-vous à votre médecin ou à un pharmacien.**

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tardes des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Rare</b>			
<b>Réactions allergiques :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• éruptions cutanées</li> <li>• urticaire</li> <li>• enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</li> <li>• Difficulté à avaler ou à respirer</li> <li>• battements de cœur rapides</li> </ul>			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tardes des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Problèmes de santé mentale :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• anxiété</li> <li>• confusion</li> <li>• dépression</li> <li>• sensation d'agitation</li> <li>• agitation ou nervosité</li> <li>• pensées ou gestes suicidaires</li> <li>• hallucinations</li> <li>• incapacité de penser clairement ou de fixer son attention</li> <li>• perte de mémoire</li> <li>• paranoïa ou perte de contact avec la réalité</li> </ul>			✓
<b>Troubles neurologiques</b> crises épileptiques/convulsions tremblements		✓	
<b>Augmentation de la pression à l'intérieur du crâne :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vision floue ou double</li> <li>• maux de tête</li> <li>• nausées</li> </ul>		✓	
<b>Réaction de photosensibilité :</b> sensibilité à la lumière, vésicules cutanées			✓
<b>Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon</b>			✓
<b>Hyperglycémie :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• besoin fréquent d'uriner</li> <li>• soif</li> <li>• faim</li> <li>• fatigue</li> <li>• vision floue</li> <li>• maux de tête</li> <li>• trouble de la concentration</li> </ul>	✓		

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tardes des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>Hypoglycémie (faibles taux de sucre dans le sang)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• modification de l'humeur</li> <li>• modification de la vision</li> <li>• confusion</li> <li>• étourdissements</li> <li>• battements de cœur rapides</li> <li>• sensation d'évanouissement</li> <li>• maux de tête</li> <li>• faim</li> <li>• tremblements</li> <li>• sudation</li> </ul>		✓	
<b>Fréquence inconnue</b>			
<b>Trouble intestinal grave (colite à Clostridium difficile) :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée persistante</li> <li>• diarrhée sanglante ou aqueuse</li> <li>• douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac</li> <li>• sang/mucus dans les selles</li> </ul>			✓
<b>Troubles nerveux (neuropathie) :</b> douleur, sensation de cuisson, picotements, engourdissement ou faiblesse			✓
<b>Trouble hépatique :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles claires		✓	
<b>Trouble cardiaque (allongement de l'espace QT) :</b> battements de cœur irréguliers		✓	

Si vous présentez un symptôme troublant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui entrave vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à améliorer l'innocuité de l'utilisation des produits de santé au Canada en signalant à Santé Canada les effets secondaires graves et inattendus. Vous pourriez ainsi contribuer à la reconnaissance de nouveaux effets secondaires ainsi qu'à la modification des renseignements sur l'innocuité des produits.

#### **Il y a trois façons de signaler les effets indésirables :**

- en visitant le site Web de MedEffet ([www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet));
- en composant sans frais le 1-866-234-2345;
- en remplissant le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et en le retournant :
  - sans frais par télécopieur au 1-866-678-6789, ou
  - par la poste : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada, indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes « port payé » et le Formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur sont disponibles à MedEffet.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec un professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

**Comprimés :** Conservez les comprimés à une température ambiante contrôlée entre 15 et 25 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour plus de renseignements sur Dom-CIPROFLOXACIN :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Consultez la monographie de produit intégrale préparée pour les professionnels de la santé et qui contient les présents renseignements pour le patient sur le site Web de [Santé Canada](#), ou en téléphonant le :  
1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été préparé par:

**Dominion Pharmacal**  
Montréal, Quebec  
H4P 2T4

Dernière révision: 10 septembre 2019