

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

Pr CIPROFLOXACINE INJECTABLE

Solution, 10 mg / mL de ciprofloxacine, Intraveineuse
sous forme de lactate de ciprofloxacine dans de l'eau pour injection
USP

Agent antibactérien

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Date de révision :
4 octobre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231988

Table matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS INDÉSIRABLES	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	22
SURDOSAGE.....	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	31
MICROBIOLOGIE.....	40
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	47
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS	50

Pr Ciprofloxacin injectable

10 mg / mL de ciprofloxacin
sous forme de lactate de ciprofloxacin dans de l'eau pour injection
USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Injection (fiolle) : 10 mg / mL	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Administration par voie intraveineuse

La Ciprofloxacin injectable peut être indiquée pour le traitement de patients qui présentent des infections imputables aux souches des microorganismes sensibles.

Infections des voies respiratoires

Pneumonie aiguë causée par :

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Haemophilus parainfluenzae

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

Staphylococcus aureus

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

Infections des voies urinaires

Infections des voies urinaires basses et hautes, comme la pyélonéphrite causées par :

Citrobacter diversus
Escherichia coli
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa

Infections de la peau et des tissus mous

Infections causées par :

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

Septicémie

Infections causées par :

Escherichia coli
Salmonella typhi

Os

Infections causées par :

Enterobacter cloacae
Pseudomonas aeruginosa

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

(voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

Infections causées par :

Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Klebsiella pneumoniae
Bacteroides fragilis

Remarque : La plupart des bactéries anaérobies, y compris *Bacteroides fragilis*, sont résistantes à la ciprofloxacine. Par conséquent, la ciprofloxacine ne doit pas être administrée seule pour le

traitement des infections intra-abdominales compliquées. Au cours d'études cliniques, son efficacité contre les entérocoques n'a été que de 75 %.

Traitement empirique de la neutropénie fébrile (en association avec la pipéracilline sodique) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

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

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de la Ciprofloxacine injectable et d'autres antibiotiques, il faut utiliser la Ciprofloxacine injectable 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 la Ciprofloxacine injectable 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

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 la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. La Ciprofloxacine injectable n'est pas recommandée chez les personnes de moins de 18 ans [voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Populations particulières – Enfants (< 18 ans)].

CONTRE-INDICATIONS

- La Ciprofloxacine injectable est contre-indiquée 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 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

- L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'agomélatine^a 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).

^a Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine injectable, 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 la ciprofloxacine allongeait 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 la ciprofloxacine injectable (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système immunitaire).
- Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine injectable, 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 la ciprofloxacine injectable, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer la Ciprofloxacine injectable 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 la Ciprofloxacine injectable. La ciprofloxacine

doit être administrée avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épiléptogène (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Système nerveux central).

- Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant de la ciprofloxacine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Hépatique/biliaire/pancréatique).

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 la Ciprofloxacine injectable 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*.

Cardiovasculaire

On a démontré que la ciprofloxacine allongeait l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme de certains patients. En général, les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets des médicaments sur l'intervalle QT. Des précautions s'imposent quand la ciprofloxacine est administrée avec des médicaments qui peuvent allonger l'intervalle QT (p. ex. antiarythmiques des classes 1A 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'intervalle QT, hypokaliémie non corrigée) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).

Anévrisme de l'aorte et dissection aortique

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

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

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

Endocrinien et métabolisme

Modifications de la glycémie

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

Système nerveux central

Effets indésirables psychiatriques

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

Effets indésirables sur le système nerveux central

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

Gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibiotiques, y compris la Ciprofloxacine injectable. 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'entéocolite mucomembraneuse, de mégacolon toxique ou de perforation du côlon à la suite de l'administration d'un antibiotique quelconque. La MACD a parfois été signalée plus de deux mois après l'administration d'un antibiotique.

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

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Système immunitaire

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

L'administration de la Ciprofloxacine injectable doit être interrompue dès la première manifestation d'un rash ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline ou de prendre d'autres mesures de réanimation, comme administrer de l'oxygène, des solutions intraveineuses, des antihistaminiques, des corticostéroïdes ou des amines pressives et assurer la perméabilité des voies aériennes, selon les besoins cliniques.

Des effets graves et parfois mortels ont été associés à la prise de tous les antibiotiques; certains étaient attribuables à une hypersensibilité et d'autres étaient de cause incertaine. Ces effets peuvent être graves et surviennent en général après des prises multiples. Les manifestations

cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, rash ou réactions dermatologiques graves (p. ex. syndrome de Lyell et syndrome de Stevens-Johnson), vasculite, arthralgie, myalgie, maladie sérique, pneumopathie par hypersensibilité, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hépatite, ictère, nécrose ou insuffisance hépatique aiguë, nécrose hépatique mortelle, anémie, dont anémie hémolytique et anémie aplasique, thrombocytopénie, dont purpura thrombocytopénique thrombotique, leucopénie, agranulocytose, pancytopenie et/ou autres anomalies hématologiques.

Appareil locomoteur

Myasthénie grave

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

Tendinite

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

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

Neuropathie périphérique

Des cas de polynévrite axonale sensitive ou 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 la Ciprofloxacine injectable.

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 EFFETS INDÉSIRABLES).

Rénal

Dans de rares cas, une cristallurie liée à la ciprofloxacine a été observée chez l'humain puisque l'urine humaine est généralement acide. Des cristaux ont été observés dans l'urine des animaux de laboratoire, généralement dans l'urine alcaline. Il importe de bien hydrater les patients traités par la Ciprofloxacine injectable 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, la Ciprofloxacine injectable doit être administrée 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 la Ciprofloxacine injectable 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 se manifestent en association avec l'utilisation de la Ciprofloxacine injectable, consulter immédiatement un spécialiste de la vue.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la ciprofloxacine pendant la grossesse n'a pas encore été établie. La Ciprofloxacine injectable ne doit pas être administrée aux femmes enceintes à moins que les avantages escomptés 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 la ciprofloxacine.

Femmes qui allaitent : L'innocuité de la ciprofloxacine pendant 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 la Ciprofloxacine injectable 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 une ostéocondrose 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. La Ciprofloxacine injectable n'est pas recommandée 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 altérée (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain).

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les renseignements ci-dessous sont un résumé des données sur l'innocuité recueillies au cours des essais cliniques sur la ciprofloxacine et depuis la commercialisation de ce médicament.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des effets indésirables en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La Ciprofloxacine injectable est généralement bien tolérée. Au cours d'études cliniques menées à l'échelle mondiale (1991), 16 580 traitements par la ciprofloxacine ont fait l'objet d'une évaluation de l'innocuité.

La fréquence des réactions indésirables en fonction du type de traitement a été de 8 % pour le groupe de traitement par voie orale, de 17 % pour le groupe ciprofloxacine injectable et de 15,3 % pour groupe ayant reçu le traitement séquentiel. La différence entre le groupe traité par voie orale et le groupe traité par voie intraveineuse concerne des réactions vasculaires indésirables que l'on sait associées à l'administration intraveineuse.

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

Chez des sujets recevant la ciprofloxacine par voie intraveineuse, les réactions les plus fréquentes dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les éruptions cutanées (1,8 %), la diarrhée (1 %) et la douleur au point d'injection (1 %).

Des réactions au point d'injection ont été signalées. Ces réactions sont plus fréquentes si la perfusion dure 30 minutes ou moins. Il peut s'agir de réactions cutanées au point d'injection, qui disparaissent rapidement une fois la perfusion terminée. L'administration intraveineuse n'est pas contre-indiquée par la suite, à moins que ces réactions se reproduisent ou s'aggravent.

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 voies orale et intraveineuse 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 (au point d'injection). La réaction suivante a été signalée dans de rares cas ($\geq 0,01$ % à $< 0,1$ %) : hypotension. Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas ($< 0,01$ %) : angine de poitrine, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, troubles vasculaires cérébraux, anomalies électrocardiographiques, bouffées de chaleur, hypertension, vascularite rénale, infarctus du myocarde, péricardite, embolie pulmonaire, douleur rétrosternale, syncope (évanouissement), vasodilatation (bouffées de chaleur).

Appareil digestif : douleurs abdominales, réduction de l'appétit et de l'apport alimentaire, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, distension abdominale, flatulence, candidose gastro-intestinale, ictère, stomatite, vomissements, anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : candidose buccale, ictère cholestatique, entérocolite mucomembraneuse. Les réactions suivantes ont été signalées dans de

très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, entérocolite mucomembraneuse menaçant le pronostic vital, lésions hépatiques, méléna, pancréatite, ténésme, dyschromie dentaire, 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), thrombocytopenie, thrombocytose.

Hypersensibilité : rash. Les réactions suivantes ont été signalées dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes du visage, vasculaire et laryngé, fièvre d'origine thérapeutique, bulles hémorragiques et petits nodules (papules) croûteux témoignant d'une atteinte vasculaire (vasculite), hépatite, néphrite interstitielle, 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), rash prurigineux, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital) et nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

Point d'injection : thrombophlébite et réaction au point d'injection (p. ex. œdème, hypersensibilité, inflammation, douleur). Les réactions suivantes ont été signalées dans de très rares cas : sensation de cuisson, érythème, douleurs, paresthésie et gonflement.

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

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

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

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

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

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

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

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 hydrogénase, 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.

Au cours des études cliniques, les réactions indésirables associées au traitement par la ciprofloxacine et le métronidazole ont été semblables à celles déjà observées au cours du traitement par la ciprofloxacine seule, les réactions suivantes s'étant ajoutées :

Appareil cardiovasculaire : œdème périphérique.

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

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

Peau : dermatite fongique, éruption pustuleuse, transpiration.

Métabolisme : guérison anormale, hypernatrémie.

Système nerveux : démence.

Appareil urinaire : nécrose des tumeurs rénales, incontinence urinaire.

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 et apporter les modifications nécessaires à la posologie.

Cytochrome P450

La ciprofloxacine est contre-indiquée chez les patients traités en concomitance par l'agomélatine^a ou la tizanidine 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 métabolisés 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.

^a 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 1 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Agomélatine ^b	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 CONTRE-INDICATIONS).
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 sulfonyles, tels le glibenclamide et le glimépiride) ou par l'insuline.	Chez les patients diabétiques, une surveillance étroite de la glycémie est recommandée. En cas de réaction hypoglycémique chez un patient recevant la ciprofloxacine, il faut cesser d'administrer le médicament sur-le-champ et amorcer un traitement convenable (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Caféine et autres dérivés des xanthines	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.	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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits contenant de la pentoxifylline (oxpentifylline) a augmenté les concentrations sériques de ce dérivé de la xanthine.	(oxpentifylline).
Antiarythmiques de la classe IA ou III	É	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'espace QT (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	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).
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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	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.
Ciclosporine	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 ciclosporine de façon concomitante.	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 _{max} de la duloxétine. Bien qu'il n'y ait pas de données cliniques sur une interaction possible avec la ciprofloxacine, on peut s'attendre à ce que l'administration concomitante produise des effets semblables.	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, toutefois il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption est possible.	On recommande d'administrer la ciprofloxacine au moins deux heures avant ou six heures après un apport en calcium important (> 800 mg) (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H ₂ 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.
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 la 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.

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et de produits médicinaux contenant de l'oméprazole entraîne une légère réduction de la C _{max} 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 du rapport normalisé international (RNI).	Il faut mesurer souvent le RNI et/ou le temps de prothrombine pendant et peu après l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un anticoagulant oral (p. ex. warfarine et acénocoumarol).
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 associées 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 _{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 %, respectivement. La	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

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	ciprofloxacine.
Sildénafil	EC	La C _{max} et l'ASC du sildénafil ont été multipliées par environ deux chez des sujets sains après l'administration concomitante par voie orale de 50 mg de sildénafil et de 500 mg de ciprofloxacine.	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et peser les risques et les avantages.
Théophylline	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 d'élimination de la théophylline, ce qui peut augmenter le risque d'effets secondaires liés à la théophylline. 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.	Si l'administration concomitante ne peut être évitée, il faut surveiller les concentrations sériques de théophylline et ajuster la posologie en conséquence.
Tizanidine	EC	Au cours d'une étude clinique menée auprès de sujets en bonne santé, il y a eu une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C _{max} multipliée par 7 [écart : 4 à 21 fois la C _{max}]; ASC multipliée par 10 [écart : 6 à 24 fois l'ASC]) quand celle-ci avait été administrée avec la ciprofloxacine. L'augmentation des concentrations sériques a été associée à une potentialisation de l'effet hypotensif et sédatif.	La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (voir CONTRE-INDICATIONS).
Zolpidem	EC	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).	L'administration concomitante avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

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

^b Non commercialisée 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-herbes 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 de la ciprofloxacine.

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 EFFETS 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.

Administration intraveineuse

La Ciprofloxacine injectable doit être administrée par une perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes. La perfusion lente dans une grosse veine réduit l'inconfort du patient et le risque d'irritation veineuse.

Adultes

Les posologies recommandées de la Ciprofloxacine injectable sont les suivantes :

Tableau 2 : Posologies de la Ciprofloxacine injectable pour les adultes

Siège de l'infection	Type/sévérité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Voies urinaires	modérée, sévère, compliquée	200 mg à 400 mg	12 h	400 mg à 800 mg
Voies respiratoires	modérée, sévère	400 mg	8 à 12 h	800 mg à 1200 mg

Siège de l'infection	Type/sévérité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Peau et annexes Sang Os	modérée	400 mg	12 h	800 mg
Intra-abdominal	compliquée	400 mg	12 h	400 mg q 12 h et seulement en association avec 500 mg q 6 h de métronidazole* par voie intraveineuse
Traitement empirique de la neutropénie fébrile	sévère ciprofloxacine + pipéracilline sodique	400 mg 50 mg/kg	8 h 4 h	1200 mg sans dépasser 24 g/jour

* 1) On a obtenu un succès clinique chez un petit nombre de patients qu'on avait fait passer au traitement par voie orale (comprimés de chlorhydrate de ciprofloxacine, 500 mg par voie orale q 12 h, et métronidazole, 500 mg par voie orale q 6 h) au cours du troisième, quatrième ou cinquième jour du traitement, quand ils étaient en mesure de prendre un médicament par voie orale et qu'on avait observé une réponse clinique au traitement par voie intraveineuse.

2) Voir les renseignements d'ordonnance, dont les mises en garde, dans la monographie du métronidazole.

3) Les renseignements sur l'association de la ciprofloxacine et du métronidazole figurent sous les rubriques MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, PHARMACOLOGIE CHEZ L'ÊTRE HUMAIN et EFFETS INDÉSIRABLES de la présente monographie.

Aucune étude clinique décisive sur les infections graves autres que celles des voies respiratoires n'a été effectuée.

La durée du traitement dépend de la sévérité de l'infection. En général, le traitement par la ciprofloxacine doit continuer pendant au moins 3 jours après la disparition des signes et des symptômes de l'infection. La durée habituelle du traitement est de 7 à 14 jours; un traitement plus long peut être nécessaire dans les cas d'infections graves ou compliquées. Pour les infections des os et des articulations, un traitement de 4 à 6 semaines ou plus peut être nécessaire.

Traitement séquentiel intraveineux-oral

Chez un patient recevant la ciprofloxacine par voie intraveineuse, le médecin peut, à sa discrétion, envisager l'administration de ciprofloxacine par voie orale si elle est indiquée sur le plan clinique. Aucune étude clinique sur l'administration d'un traitement séquentiel intraveineux-oral dans les cas de septicémie n'a cependant été effectuée.

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. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 3 – 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 ²	Dose quotidienne maximale	Concentration sérique de créatinine mg/100 mL
	Voie intraveineuse	
31-60	800 mg	1,4 à 1,9
≤ 30	400 mg	≥ 2

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

Hémodialyse

Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale. Pour les patients en hémodialyse, se servir du Tableau 2. Administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

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

Clairance de la créatinine (mL/s) =

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

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

Unités traditionnelles (mL/min) =

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

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

Altération de la fonction hépatique

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. La Ciprofloxacine injectable n'est pas recommandée 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 du traitement.

Administration

Perfusion intraveineuse intermittente

La Ciprofloxacine injectable doit être administrée uniquement par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Ce médicament ne doit pas être administré par injection rapide. La perfusion lente d'une solution diluée dans une veine large devrait minimiser l'inconfort du patient et réduire le risque d'irritation veineuse.

Si la Ciprofloxacine injectable doit être administrée en concomitance avec d'autres médicaments, chaque médicament doit être administré séparément selon la posologie et la voie d'administration de chaque médicament. La Ciprofloxacine injectable présentée en fioles à 10 mg/mL doit être diluée dans des sacs de chlorure de polyvinyle (CPV) à 1 – 2 mg / mL avec les solutions intraveineuses recommandées mentionnées ci-dessous.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux ou pour injection doivent être inspectés visuellement afin d'évaluer leur clarté et détecter la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'une coloration anormale et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

Solutions intraveineuses recommandées pour la dilution des fioles:

Chlorure de sodium injectable USP à 0,9%

Dextrose injectable USP à 5%

La Ciprofloxacine injectable doit être utilisée dans un délai de 24 heures à température ambiante, ou dans un délai de 72 heures avec réfrigération, après sa dilution avec les solutions intraveineuses recommandées. Les solutions doivent être protégées de la lumière pendant leur conservation, étant donné qu'elles sont légèrement sensibles à la lumière.

Tableau 4: Tableau de dilution pour les fioles

Format de la fiole	Dosage de la fiole	Volume de diluant à utiliser par fiole	Concentration approximative des produits dilués
20 mL	200 mg, 1%	80 – 180 mL	1 mg/mL – 2 mg/mL
40 mL	400 mg, 1%	160 – 260 mL	1,3 mg/mL – 2 mg/mL

La dose intraveineuse doit être préparée en retirant aseptiquement des fioles le volume approprié de concentré de Ciprofloxacine injectable. Cela doit être dilué avec le volume désiré (80 mL à 260 mL) de solution intraveineuse appropriée (voir Solutions intraveineuses recommandées pour la dilution des fioles). Les solutions qui en résultent doivent être infusées sur une période de 60 minutes par perfusion directe ou avec un dispositif de perfusion intraveineuse de type Y qui serait déjà mis en place. Si cette méthode ou la méthode « à califourchon » est utilisée, il est recommandé de cesser temporairement l'administration de toute autre solution pendant la perfusion de Ciprofloxacine injectable.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux ou pour injection doivent être inspectés visuellement afin d'évaluer leur clarté et détecter la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'une décoloration et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le

contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des matières particulières, un précipité, une décoloration ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion inutilisée.

SURDOSAGE

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

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.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

La ciprofloxacine a conservé une certaine activité bactéricide après l'inhibition de l'ARN et la synthèse des protéines par la rifampicine et le chloramphénicol, respectivement. Ces observations donnent à penser que la ciprofloxacine pourrait posséder deux 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 mode d'action des fluoroquinolones, y compris 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.)

Généralités

L'étude de l'association de ciprofloxacine et de métronidazole a révélé que, aux doses évaluées, le métronidazole modifie très peu les concentrations sériques de ciprofloxacine. L'administration par voie intraveineuse de métronidazole à raison de 500 mg toutes les 6 heures et de ciprofloxacine à raison de 400 mg toutes les 12 heures produit les concentrations sériques de métronidazole suivantes : $ASC_{0 \rightarrow 6}$: 153 mg.h/L, C_{max} : 33,6 mg/L; t_{max} : 1 heure (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE : Pharmacologie chez l'humain).

La perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine, toutes les 8 heures, associée à l'administration par voie intraveineuse de pipéracilline sodique à raison de 50 mg/kg toutes les 4 heures, a produit des concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine de 3,02 mcg/mL et de 1,18 mcg/mL respectivement 30 minutes et 6 à 8 heures après la fin de la perfusion. Administrée seule, la perfusion intraveineuse de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures a produit des concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine de 3,67 mcg/mL et de 1,16 mcg/mL respectivement 30 minutes et 6 heures après la fin de la perfusion.

Absorption : Les concentrations sériques maximales moyennes étaient atteintes à la fin d'une perfusion intraveineuse de ciprofloxacine. Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été linéaires pour toutes les doses administrées par voie intraveineuse, jusqu'à concurrence de 400 mg.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques produits par l'administration de deux ou de trois perfusions intraveineuses par jour n'a mis en évidence aucune accumulation de la ciprofloxacine ni de ses métabolites.

Une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a produit une aire sous la courbe (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à celle produite par l'administration par voie orale de 250 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

Une perfusion de 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a été bioéquivalente pour ce qui est de l'ASC à l'administration par voie orale de 500 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures.

La dose de 400 mg administrée par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures a produit une C_{max} semblable à celle obtenue avec le comprimé à 750 mg.

Une perfusion de 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 8 heures est équivalente pour ce qui est de l'ASC à l'administration par voie orale de 750 mg toutes les 12 heures.

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

ce qui produit des concentrations qui dépassent nettement les concentrations sériques correspondantes.

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

Élimination : La ciprofloxacine est en grande partie éliminée sous forme inchangée par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale est d'entre 0,18 et 0,3 L/h/kg et la clairance corporelle totale, d'entre 0,48 et 0,6 L/h/kg. La ciprofloxacine est filtrée par les glomérules et sécrétée par les tubules.

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

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 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).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière et du gel. Fiole à dose unique. Jeter la portion inutilisée.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux ou pour injection doivent être inspectés visuellement afin d'évaluer leur clarté et détecter la présence de matières particulaires, d'un précipité, d'une coloration anormale et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des matières particulaires, un précipité, une coloration anormale ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Injection

Ciprofloxacin	10 mg / mL
Acide lactique	3,8 mg/mL
Acide hydrochlorique à 1 N	pH de 3,3 à 4,6
Eau pour injection USP	q.s. jusqu'à obtention du volume final

Conditionnement

La Ciprofloxacin injectable est présentée en fioles à usage unique de ciprofloxacin à 10 mg / mL (sous forme de lactate de ciprofloxacin dans de l'eau pour injection) comme suit :

C309420	20 mL dans une fiole de 20 mL conditionnée individuellement
C309440	40 mL dans une fiole de 50 mL conditionnée individuellement

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

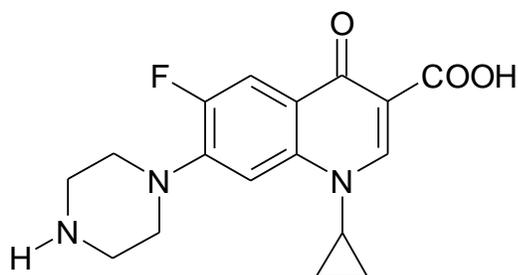
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ciprofloxacin

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₇H₁₈FN₃O₃

Poids moléculaire : 331,4 g / mol

Description : La ciprofloxacin est une poudre cristalline blanche ou jaune pâle soluble dans l'acide chlorhydrique dilué (0,1 N) et pratiquement insoluble dans l'eau et dans l'éthanol. La décomposition se produit entre 261 °C et 265 °C. Le pH de la ciprofloxacin est de 7,6 à 0,1 g/L d'eau à 20 °C. Le pK_{a1} et le pK_{a2}, mesurés à l'aide d'une solution 3 x 10⁻⁴ molaire à 25 °C, sont de 6,5 et de 8,9, respectivement. Le lactate (pour injection uniquement) est formé *in situ* par l'addition d'acide lactique au cours du processus de fabrication.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, 10 ou 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à neuf chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie intraveineuse, suivie 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_{max}) ainsi qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ont été signalées. Les effets histaminolibérateurs 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 histaminolibératrices.

Effets bronchodilatateurs

La ciprofloxacine a été éprouvée sur des trachées isolées de cobayes à des concentrations de 0,0001 à 10 mg/L. Elle a 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, sur le réflexe des muscles fléchisseurs ou sur la tension artérielle n'a été constaté.

Effets gastro-intestinaux

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

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

Effet sur la glycémie et les triglycérides sériques

Quatre groupes de six rats à jeun ont reçu des injections intraveineuses de 0, 3, 10 ou 30 mg/kg. Comparativement aux témoins, une augmentation légère, mais significative de la glycémie a été

observée 60 et 240 minutes après l'administration chez les groupes qui avaient reçu 3 ou 10 mg/kg, mais non chez le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

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

Pharmacologie chez l'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 intraveineuse.

Une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 ou 400 mg de ciprofloxacine à 13 volontaires sains de sexe masculin (de 18 à 40 ans) a produit des concentrations sériques maximales moyennes de 2,14 et de 4,6 mg/L, respectivement. Après 12 heures, les concentrations étaient de 0,11 et de 0,23 mg/L, respectivement (figure 1).

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine a été linéaire pour les doses de 200 et de 400 mg administrées par voie intraveineuse (Tableau 5). À l'état d'équilibre, la demi-vie d'élimination sérique a été d'environ 5 à 6 heures et la clairance totale, d'environ 35 L/h. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques après les première et cinquième perfusions intraveineuses d'un traitement administré à raison d'une perfusion toutes les 12 heures, n'a mis en évidence aucune accumulation du médicament.

Il a été démontré que 6 doses de 400 mg de ciprofloxacine administrées par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures à 12 volontaires sains de sexe masculin (de 18 à 40 ans) produisent une ASC des concentrations sériques en fonction du temps équivalente à celle obtenue par l'administration d'un comprimé à 500 mg toutes les 12 heures. La dose de 400 mg administrée par perfusion intraveineuse de 60 minutes toutes les 12 heures a produit une C_{max} semblable à celle obtenue avec le comprimé à 750 mg.

Une perfusion intraveineuse de 200 mg de ciprofloxacine administrée toutes les 12 heures a produit une ASC équivalente à celle obtenue par l'administration d'un comprimé à 250 mg toutes les 12 heures.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été proportionnels à la dose et aucune modification significative de la clairance ni de la demi-vie n'a été observée après l'administration des doses figurant au-dessous.

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine après l'administration de doses uniques à des volontaires sains (voies orale et intraveineuse)

Dose	250 mg	500 mg	750 mg	200 mg intraveineuse*	400 mg intraveineuse*
C _{max} (mg/L)	1,42	2,6	3,41	2,14	4,6
t _{1/2} (h)	4,19	4,87	5,34	3,4	3,5
ASC _{0-∞} (mg•h/L)	5,43	10,6	15,03	5,24	11,69
t _{max} (h)	1,11	1,11	1,56	0,95	1

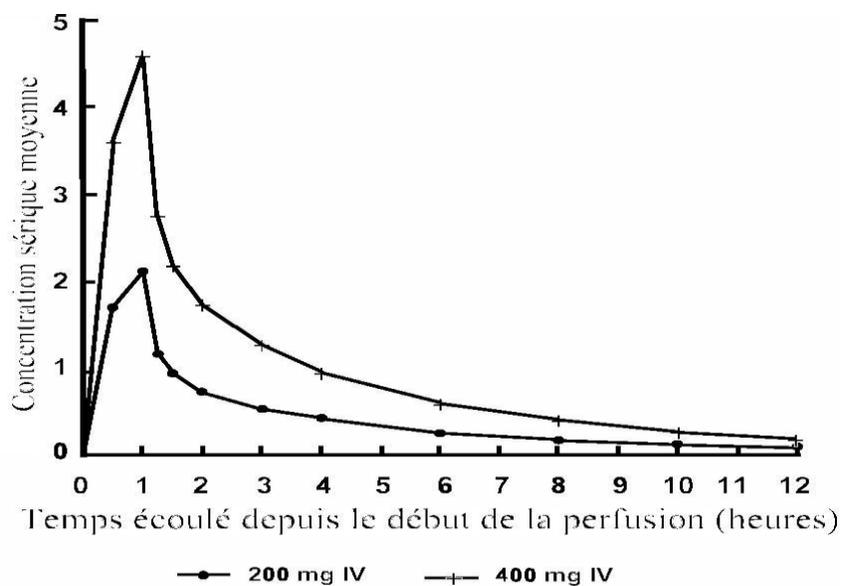
* Après une perfusion de 60 minutes.

Des valeurs similaires ont été obtenues après l'administration orale de doses multiples toutes les 12 heures pendant 7 jours (voir Tableau 6).

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

Posologie	ASC (mg•h/L)	C _{max} (mg/L)	t _{max} (h)
(i) Ciprofloxacine administrée seule			
Ciprofloxacine 500 mg orale q 12 h	13,7	2,97	1,23
Ciprofloxacine 400 mg intraveineuse q 12 h	12,7	4,56	1

Figure 1 : Concentrations sériques moyennes de ciprofloxacine (mg/L) en fonction du temps après l'administration d'une perfusion intraveineuse unique de 60 minutes



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 %), oxociprofloxacine (M₃) (9,6 %) et formylciprofloxacine (M₄) (0,1 %).

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
Concentration urinaire, mg/L (± É.T.)				
250 mg orale	205 (± 89)	163 (± 145)	101 (± 65)	32 (± 28)
500 mg orale	255 (± 204)	358 (± 206)	117 (± 86)	26 (± 10)
750 mg orale	243 (± 143)	593 (± 526)	169 (± 131)	55 (± 36)
200 mg intraveineuse	335,2 (± 61,5)	99,9 (± 16)	71,7 (± 10,9)	31,24 (± 4,06)
400 mg intraveineuse	706 (± 99)	181,3 (± 25,9)	127,1 (± 18,9)	63,5 (± 7,4)

Quantité excrétée, mg (± É.T.)				
dose de 250 mg	54,38 (± 36,22)	26,79 (± 11,78)	22,84 (± 6,79)	8,9 (± 4,25)
dose de 500 mg	64,51 (± 25,06)	47,37 (± 15,65)	39,54 (± 11,17)	15,52 (± 5,39)
dose de 750 mg	68,9 (± 41,85)	72,43 (± 33,13)	61,07 (± 21,68)	28,11 (± 7,64)
200 mg intraveineuse	58,8 (± 9,3)	13,6 (± 3,2)	14,1 (± 9)	7,5 (± 2,5)
400 mg intraveineuse	125 (± 7,2)	24,1 (± 4,7)	35,1 (± 12,7)	15,73 (± ,9)

Nota : Après une perfusion de 30 minutes

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ¹⁴C à 6 volontaires sains de sexe masculin (âge : 23,7 ± 1,89 ans; poids : 80,2 ± 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 4 heures après une seule administration orale de 500 mg de ciprofloxacine.

Après une perfusion intraveineuse à 9 volontaires sains de sexe masculin (âge : 26,8, ± 9,7 ans; poids : 63,9 ± 6,4 kg), environ 50 à 70 % de la dose a été excrétée dans l'urine sous forme inchangée. Après l'administration intraveineuse de 200 mg, les concentrations urinaires de ciprofloxacine dépassent habituellement 200 mcg/mL dans les 2 heures et sont habituellement supérieures à 10 mcg/mL dans les 8 à 12 heures. L'excrétion urinaire de la ciprofloxacine est pratiquement terminée 24 heures après l'administration. Environ 15 % d'une dose administrée par voie intraveineuse est récupérée dans les fèces au cours des 5 jours suivant l'administration, ce qui peut s'expliquer soit par la clairance biliaire, soit par l'élimination intestinale. Après la

perfusion intraveineuse, environ 10 % de la dose est récupérée dans l'urine sous forme de métabolites.

Concentrations tissulaires

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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe entre 0,2 et 0,4 heure. Le volume de distribution en équilibre dynamique ($V_{d\text{éd}}$) et le $V_{d\text{aire}}$ se situaient respectivement entre 1,7 et 2,7 L/kg. Le volume du compartiment central était entre 0,16 et 0,63 L/kg, ce qui représente approximativement le volume total de l'eau extracellulaire.

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

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

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

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

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

Tissu/Liquide	N ^{bre} de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Sérosité de bulles cutanées	6	500 mg orale	1,4 ± 0,36	2,3 ± 0,7	1 – 6
Os	4	750 mg orale	1,4 ± 1	2,9 ± 2,2	2 – 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg orale	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 – 4

Tissu/Liquide	N ^{bre} de patients	Dose unique de ciprofloxacine	Concentration maximale (mg/kg ou mg/L)	Concentration sérique moyenne (mg/L)	Temps après l'administration (h)
Tissu prostatique	1	500 mg orale	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg orale	2,4 ± 1	2,9 ± 2,2	2 – 4
Sécrétions nasales	20	500 mg orale	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 – 3
Tissu bronchique	10	200 mg intraveineuse	3,94 ± 2,5	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg intraveineuse	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5
Ovaires	18	100 mg intraveineuse	1 ± 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 à six hommes (âge : 67 ± 4 ans; poids : 65 ± 6 kg) dont la fonction rénale était normale pour leur âge. Les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les aires sous les courbes des concentrations sériques en fonction du temps ont été significativement plus grandes que celles observées chez dix volontaires jeunes de sexe masculin (âge : 24 ± 3 ans; poids : 72 ± 9 kg). Le délai d'obtention des concentrations sériques maximales, la demi-vie d'élimination globale et la récupération de la ciprofloxacine dans l'urine ont été similaires dans les deux groupes.

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

Altération de la fonction rénale

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

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

L'hémodialyse a entraîné une baisse 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 4 heures, ce qui est moindre que la quantité excrétée 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 d'un seul comprimé à 250 mg à des volontaires sains et à des sujets présentant une insuffisance rénale

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

Les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été comparés après l'administration par voie intraveineuse de doses multiples du médicament à des sujets dont la fonction rénale était normale et à des sujets dont la fonction rénale était altérée à divers degrés (Tableau 10, groupes 1 à 4). Chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les concentrations de ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂ étaient nettement plus élevées et leur clairance rénale était moindre.

Selon les études menées auprès de patients en dialyse péritonéale et en hémodialyse, une très petite quantité de ciprofloxacine est éliminée par la dialyse.

Une étude ouverte avec permutation a été menée auprès de 8 sujets en dialyse péritonéale. Les sujets ont reçu une seule administration de ciprofloxacine par voie intraveineuse à 2 reprises, soit une fois en association à une dialyse fréquente (épuration du liquide à 4, 8, 12 et 24 heures) et

une fois en association à une dialyse différée (épuration du liquide à 12 et 24 heures). La fréquence de la dialyse n'a pas influé de façon significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂, mais l'élimination dans le dialysat de la ciprofloxacine et du métabolite M₂ a été supérieure quand la dialyse était fréquente. Les données du groupe 5 du Tableau 11 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à la dialyse fréquente.

Au cours d'une étude ouverte avec permutation, 7 sujets en hémodialyse ont reçu une seule administration de ciprofloxacine par voie intraveineuse à 2 reprises, soit immédiatement après l'hémodialyse et 2 heures avant l'hémodialyse. Selon les résultats, le moment de l'administration n'a pas influé de façon significative sur les paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine et des métabolites M₁ et M₂. Les données du groupe 6 du Tableau 11 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration de ciprofloxacine 2 heures avant l'hémodialyse.

Tableau 11 : Paramètres pharmacocinétiques moyens pour la ciprofloxacine et les métabolites M₁ et M₂ après une administration intraveineuse chez des volontaires sains, chez des patients présentant une insuffisance rénale, chez des patients sous dialyse péritonéale et des patients en hémodialyse

Groupe	Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose intraveineuse de ciprofloxacine	Paramètre								
			Ciprofloxacine			M ₁ (déséthylènegiprofloxacine)			M ₂ (sulfociprofloxacine)		
			ACS _{0-∞} (mg·h/L)	C1 _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ACS _{0-∞} (mg·h/L)	C1 _r (L/h)	t _{1/2} (h)	ACS _{0-∞} (mg·h/L)	C1 _r (L/h)	t _{1/2} (h)
1	> 90	400 mg q 8 h x 11	10,2	20,3	4,59	0,19	19,9	5,04	0,98	19,5	2,33
2	61 à 90	400 mg q 8 h x 11	15,4	10,9	5,23	0,34	10,8	8,14	1,5	10,7	3,12
3	31 à 60	400 mg q 12 h x 8	21,5	6,91	5,72	0,57	7,1	9,1	4,21	6,52	5,25
4	≤ 30	300 mg q 12 h x 8	30,1	1,36	8,33	1,09	1,7	15,2	13	1,09	13,8
5	Insuffisants rénaux chroniques en dialyse péritonéale	400 mg dose unique	38,7	0,098	8,39	4,49	0,074	28,6	54,8	0,08	22,6
6	Insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse	400 mg dose unique	38,4	0,11	11,4	2,05	0,087	11,6	29,9	0,073	13,1

Altération de la fonction hépatique

Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Au cours d'une étude, sept patients présentant une cirrhose et sept volontaires sains ont reçu de la ciprofloxacine à raison de 750 mg toutes les 12 heures neuf fois, n'ont reçu aucun médicament pendant une semaine, puis ont reçu une perfusion de 200 mg de ciprofloxacine injectable 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 $< 1 \times 10^{-9}$ et 1×10^{-6} .

Activité *in vitro* et *in vivo*

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

Microorganismes aérobies Gram positif

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

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus epidermidis (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Microorganismes aérobies Gram négatif

Campylobacter jejuni

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

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

Microorganismes aérobies Gram positif

Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Microorganismes aérobies Gram négatif

Acetivibrio iwoffii
Aeromonas hydrophila
Edwardsiella tarda
Enterobacter aerogenes
Legionella pneumophila
Pasteurella multocida
Salmonella enteritidis
Vibrio cholerae
Vibrio parahaemolyticus
Vibrio vulnificus
Yersinia enterocolitica

La plupart des souches 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 d'évaluer la sensibilité des bactéries aux antimicrobiens. Les CMI doivent être déterminées par des méthodes standardisées fondées sur une méthode de dilution (1) (en bouillon ou en gélose) ou sur une méthode équivalente, et les épreuves doivent être effectuées à partir d'inoculum dont les concentrations sont standardisées et de concentrations standardisées de poudre de ciprofloxacine. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au Tableau 12.

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

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 mcg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au Tableau 12.

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

Tableau 12 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine

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

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

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

^b Norme valable seulement pour les épreuves portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus Test Medium*) (2)

^c Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées selon la

- méthode de microdilution à l'aide d'un bouillon de Mueller-Hinton dont la concentration en cations est ajustée, enrichi de 2 à 5 % de sang lysé de cheval
- ^d Normes valables seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur des streptocoques effectuées à l'aide d'une gélose de Mueller-Hinton enrichie de 5 % de sang de mouton incubé dans du CO₂ à 5 %.
- ^e Norme valable seulement pour le test de dilution en gélose effectué avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini
- ^f Norme valable seulement pour les épreuves de diffusion sur disque effectuées avec une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini
- ^g Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

Si l'agent pathogène est sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent pathogène est intermédiaire, le résultat doit être considéré équivoque et, si l'agent pathogène n'est pas totalement sensible à un autre médicament pouvant être administré, l'épreuve de sensibilité doit être refaite. Une sensibilité intermédiaire indique que l'antimicrobien pourrait être utile contre les infections touchant les sites où il atteint des concentrations élevées ou quand de fortes doses peuvent être administrées. Cette catégorie constitue aussi une zone tampon qui empêche que des facteurs techniques mineurs non régulés causent des erreurs d'interprétation majeures. Si l'agent pathogène est résistant, il ne sera probablement pas inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang et un autre médicament devra être choisi.

Contrôle de la qualité : Il faut utiliser des microorganismes de laboratoire témoins pour réguler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au Tableau 13. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 mcg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au Tableau 13.

Tableau 13 – Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité

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

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

^a Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49247 de *H. influenzae* et que si l'épreuve est effectuée selon la méthode de microdilution en bouillon à l'aide d'un milieu HTM (*Haemophilus* Test Medium) (1).

^b Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhoeae* testée par la méthode de dilution en gélose à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini dans du CO₂ à 5 % à entre 35 et 37 °C pendant 20 à 24 heures (2)

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

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Tableau 14 – DL₅₀ (mg/kg) dans diverses espèces

Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	orale	environ 5 000
Rat	orale	environ 5 000
Lapin	orale	environ 2 500
Souris	intraveineuse	environ 290
Rat	intraveineuse	environ 145
Lapin	intraveineuse	environ 125
Chien	intraveineuse	environ 250

Toxicité chronique

Études de quatre semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

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

Études de trois mois sur la tolérabilité subchronique

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

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

Études de six mois sur la tolérabilité chronique

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

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

Pouvoir carcinogène

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

Toxicologie de la reproduction

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

Études sur l'effet embryotoxique

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

Développement périnatal et postnatal chez le rat

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

Pouvoir mutagène

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

Salmonella : test des microsomes (négatif)

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

Test de mutation directe sur cellules du lymphome de la souris (positif)

Test de l'HGPRT sur cellules de hamster chinois V79 (négatif)

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

Saccharomyces cerevisiae : test de mutation ponctuelle (négatif)

Test de croisement mitotique et de conversion génétique (négatif)

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

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

Test de réparation de l'ADN sur hépatocytes de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Moelle osseuse de hamster chinois

Études particulières sur la tolérabilité

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

Études sur la tolérabilité rénale

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

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

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

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

Études sur la tolérabilité articulaire

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

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

Études sur la tolérabilité rétinienne

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

RÉFÉRENCES

1. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. CLSI Document M7-A8, Vol. 29, No. 2. Eighth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
2. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard. CLSI Document M2-A10 Vol. 29, No. 1. Tenth Edition ed. CLSI, Wayne, PA2009.
3. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:644-645.
4. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4):754-762.
5. Auckenthaler R, Michea-Hamzhepour M, Pechere JC. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(Suppl.B):29-39.
6. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, Painter BG, Washington JA. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5 µg disks. *J Clin Microbiol* 1985;21(6):880-883.
7. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(2):111-115.
8. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Marshal-Stark J, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly, *Respiration* 1987;51:292-295.
9. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 141-146, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
10. CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for Antimicrobial Dilution and Disk Susceptibility Testing of Infrequently Isolated or Fastidious Bacteria; Approved Guideline. Document M45-A2. Second Edition ed. CLSI, Wayne, PA.2010.
11. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5):784-786.
12. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:148-150.
13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory

- infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A):202-207.
14. Fass Rf. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl.D):153-157.
 15. Fong IW, Ledbetter WH, Van en broucke C, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:405-408.
 16. Gasser TC, Ebert SC, Graversen PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31:709-712.
 17. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinou C, Stefanou J, Daphnis E. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986;5:232-235.
 18. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL. Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:633-637.
 19. Greenberg RN, Kennedy DJ, Reilly PM, Luppen KL, Weinandt WJ. Treatment of bone, joint and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:151-155.
 20. Greenberg RN, Tice AD, Marsh PK, Craven PC, Reilly PM. Randomized trial of ciprofloxacin compared with other antimicrobial therapy in the treatment of osteomyelitis. *Am J Med* 1987;82 (Suppl.4A):266-269.
 21. Honeybourne D, Andrews JM, Ashby JP, Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxicillin into the bronchial mucosa. *Thorax* 1988 Sep;43(9):715-9
 22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987;2031:1040.
 23. LeBel M, Bergeron MG, Vallee F, Fiset C, Chasse G. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics of ciprofloxacin in cystic fibrosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:260-266.
 24. Ledergerber B, Bettex JD, Joos B, Flepp M, Luethy R. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;27(3):350-352.
 25. Licitra CM, Brooks RG, Siegler BE. Clinical Efficacy and levels of ciprofloxacin in Tissue in patients with soft tissue infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:805-807.

26. Ramirez-Ronda CH, Saavedra S, Rivera-Vazques CR. Comparative, double-blind study of oral ciprofloxacin and intravenous cefotaxime in skin and skin structure infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl. 4A):220-223.
27. Raof S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;84 (Suppl. 4A):115-118.
28. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35(Suppl):61P.
29. Schacht P, Arcieri G, Branolte J, Bruck H, Chysky V. Worldwide Clinical Data on Efficacy and Safety of Ciprofloxacin. *Infection*, 1988;(Suppl.1), 16:29-43.
30. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 291-296, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
31. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986;18(Suppl. D.):21-29.
32. Wolfson JS, Hooper DC, The fluoroquinolones: Structures, Mechanisms of Action and Resistance, and Spectra of Activities *in Vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):581-586.
33. Zeiler H-J. Evaluation of the *In Vitro* Bactericidal Action of Ciprofloxacin on Cells of *Escherichia Coli* in the Logarithmic and Stationary Phases of Growth. *Antimicrob Agents Chemother* 1985;28(4):524-527.
34. Bayer Inc. Canada, Monographie de produit CIPRO[®], SUSPENSION BUVABLE CIPRO[®] CIPRO, Numéro de contrôle : 208894. Date de révision : 11 décembre 2017.
35. SANDOZ CIPROFLOXACIN, CIPROFLOXACIN INJECTION, CIPROFLOXACIN INTRAVENOUS INFUSION BP, Numéro de contrôle : 224909, Monographie de produit, Sandoz Canada Inc., 5 avril 2019.
36. CIPROFLOXACINE POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE, BP, Numéro de contrôle : 226595, Monographie de produit, Apotex Inc., 08 juillet 2019.

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LES PATIENTS

Pr CIPROFLOXACINE INJECTABLE

10 mg / mL de ciprofloxacine

sous forme de lactate de ciprofloxacine dans de l'eau pour injection
USP

Lisez attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser la Ciprofloxacine injectable de Fresenius Kabi 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 la Ciprofloxacine injectable.

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des quinolones telles que la Ciprofloxacine injectable 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 telles que la Ciprofloxacine injectable :
 - 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'informations 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 de la Ciprofloxacine injectable? »

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si la Ciprofloxacine injectable vous convient.

À quoi sert la Ciprofloxacine injectable?

La Ciprofloxacine injectable est utilisée pour le traitement de certains types d'infections bactériennes.

Les antibactériens tels que la Ciprofloxacine injectable sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales telles que le rhume banal. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez le prendre en respectant les directives à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée de la Ciprofloxacine injectable pourrait favoriser la croissance de bactéries ne pouvant être éliminées par ces médicaments (résistance). Cela signifie que la Ciprofloxacine injectable pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez ce médicament avec personne.

Quel est le mode d'action de la Ciprofloxacine injectable?

La Ciprofloxacine injectable est un antibiotique qui élimine les bactéries qui causent certaines infections.

Quels sont les ingrédients de la Ciprofloxacine injectable?

Ingrédient médicinal : ciprofloxacine

Ingrédients non médicinaux :

- Fioles (10 mg / mL) : acide lactique, acide chlorhydrique et eau pour injection.

Forme posologique de la Ciprofloxacine injectable :

La Ciprofloxacine injectable est présentée en fioles à usage unique de ciprofloxacine à 10 mg/mL (sous forme de lactate de ciprofloxacine dans de l'eau pour injection) comme suit :

20 mL dans une fiole de 20 mL conditionnée individuellement

40 mL dans une fiole de 50 mL conditionnée individuellement

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

N'utilisez pas la Ciprofloxacine injectable 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 de la Ciprofloxacine injectable? »).
- Prise de tizanidine (ZANAFLEX®). Des effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et l'hypotension pourraient survenir.
- Prise de façon concomitante d'agomélatine^a. Les concentrations sériques d'agomélatine pourraient augmenter et provoquer d'autres effets indésirables, dont une toxicité hépatique.

^a 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 la Ciprofloxacine injectable. Mentionnez toute condition ou tout problème de santé, dont ce qui suit.

- Antécédents de crises épileptiques
- Rythme cardiaque irrégulier (p. ex. allongement de l'intervalle QT)
- Faible taux de potassium dans le sang
- Maladie ou une atteinte hépatique ou rénale
- Grossesse ou allaitement, présent ou prévu
- Âgé 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.
- Vous présentez un anévrisme de l'aorte; il s'agit d'un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin qu'on appelle l'aorte
- Vous ou un membre de votre famille présentez un anévrisme, c'est-à-dire un renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin de votre corps
- Vous présentez une dissection aortique, c'est-à-dire une déchirure dans la paroi de l'aorte
- Vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, maladie de Behçet
- Votre tension artérielle est élevée
- Vous êtes atteint d'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde :

Pendant le traitement par la Ciprofloxacine injectable :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex. lampes solaires)
 - o 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
- Perturbations de la glycémie :

- o Les médicaments comme la Ciprofloxacine injectable peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la glycémie chez les patients atteints de diabète. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort ont été observés lors de l'utilisation de médicaments comme la Ciprofloxacine injectable. Si vous êtes atteint de diabète, vérifiez souvent votre glycémie pendant le traitement par la Ciprofloxacine injectable.
- Les quinolones, y compris la Ciprofloxacine injectable, ont été associées à un grossissement ou un « renflement » d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme de l'aorte ou anévrisme d'un gros vaisseau périphérique) et à une dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte).
 - o Votre risque de présenter ces problèmes est plus élevé si :
 - vous êtes une personne âgée;
 - vous ou un membre de votre famille avez déjà eu un anévrisme;
 - vous présentez un anévrisme de l'aorte ou une dissection aortique;
 - vous êtes atteint de l'une des maladies suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou maladie de Behçet;
 - votre tension artérielle est élevée ou vous êtes atteint d'athérosclérose.
 - o Si vous ressentez une douleur soudaine et intense dans votre abdomen, votre poitrine ou votre dos, une sensation de pulsation dans votre abdomen ou des étourdissements, ou si vous perdez conscience, obtenez immédiatement des soins médicaux.

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

Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec la Ciprofloxacine injectable :

- la théophylline ou les comprimés tamponnés/à croquer ou la poudre à usage pédiatrique didanosine; **des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant la ciprofloxacine, y compris la ciprofloxacine 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 la Ciprofloxacine injectable »)
- les antidiabétiques (p. ex. glyburide, 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 métoclopramide, la ciclosporine, le carbonate de lanthane et le zolpidem

Comment prendre la Ciprofloxacine injectable?

- La Ciprofloxacine injectable doit être prise tel que prescrit, à peu près à la même heure chaque jour, avec de la nourriture ou à jeun.
- Vous ne devez pas prendre la Ciprofloxacine injectable seulement avec des produits laitiers (comme le lait ou le yogourt) ou du jus enrichi de calcium; vous pouvez toutefois prendre la Ciprofloxacine injectable avec un repas qui contient de tels produits (voir « Les médicaments suivants peuvent avoir une interaction avec la Ciprofloxacine injectable : »).
- Vous devez éviter de consommer beaucoup de caféine pendant le traitement par la Ciprofloxacine injectable.
- Buvez beaucoup d'eau pendant le traitement par la Ciprofloxacine injectable.

- Si vous prenez les médicaments suivants, prenez-les au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de la Ciprofloxacine injectable :
 - 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 la Ciprofloxacine injectable pour un autre trouble et ne donnez de comprimés à personne.

Vous devez prendre la Ciprofloxacine injectable 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 :

Vous devez prendre la Ciprofloxacine injectable pendant la durée prescrite par votre médecin, même si vous commencez à vous sentir mieux.

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 Ciprofloxacine injectable, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou un 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 d'une dose par jour de Ciprofloxacine, même si vous avez oublié de prendre une dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de la Ciprofloxacine injectable?

Tous les médicaments, y compris la Ciprofloxacine injectable, peuvent avoir des effets secondaires, mais ceux-ci ne surviennent pas chez tout le monde.

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles de la Ciprofloxacine injectable n'est pas complète. 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 la Ciprofloxacine injectable et communiquez avec votre médecin dans les cas suivants :

- a) vous présentez des symptômes de réaction allergique tels que :
 - éruptions cutanées, urticaires, ampoules et autres réactions cutanées
 - gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge
 - difficulté à respirer
 - battements de cœur irréguliers ou rapides, 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 (lésion 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 graves :

- 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 la Ciprofloxacine injectable dans tels cas.

Les effets secondaires qui disparaissent spontanément comprennent :

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réactions allergiques : <ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées • urticaire • enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge • difficulté à avaler ou à respirer • battements de cœur rapides 		√
	Réaction de photosensibilité : <ul style="list-style-type: none"> • sensibilité à la lumière, • vésicules cutanées 		√
	Douleur, inflammation ou rupture d'un tendon		√
	Hyperglycémie : <ul style="list-style-type: none"> • besoin fréquent d'uriner • soif • faim • fatigue • vision floue • maux de tête • trouble de la concentration 	√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre				
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale	
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas		
Hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) : <ul style="list-style-type: none"> • changements d'humeur • changements de la vision • confusion • étourdissements • battements cardiaques rapides • sensation d'évanouissement • maux de tête • faim • tremblements • transpiration • faiblesse 		√		
Fréquence inconnue	Trouble intestinal grave (colite à <i>Clostridium difficile</i>): <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée sanglante ou aqueuse • douleur/ crampes abdominales ou de l'estomac • sang/mucus dans les selles 		√	
	Trouble nerveux (neuropathie) : <ul style="list-style-type: none"> • douleur, • sensation de cuisson, • picotements, • engourdissement, • faiblesse 		√	
	Trouble hépatique : <ul style="list-style-type: none"> • jaunissement de la peau ou des yeux, • urines foncées • douleur abdominale, • nausées, • vomissements, • perte d'appétit, • selles claires 		√	
	Trouble cardiaque (allongement de l'intervalle QT) : <ul style="list-style-type: none"> • battements de cœur irréguliers 		√	
	Problèmes de santé mentale : <ul style="list-style-type: none"> • anxiété, • confusion, • dépression, • agitation ou nervosité, • pensées ou gestes suicidaires, • hallucinations, • incapacité de penser clairement ou de 		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
se concentrer, <ul style="list-style-type: none"> • perte de mémoire, • paranoïa ou perte de contact avec la réalité 			
Troubles neurologiques : <ul style="list-style-type: none"> • crises convulsives, • tremblements 			√
Hausse de la pression à l'intérieur de votre crâne : <ul style="list-style-type: none"> • vision double ou trouble, • maux de tête, • nausées 		√	
Anévrisme de l'aorte (renflement anormal dans un gros vaisseau sanguin qu'on appelle l'aorte)/dissection aortique (déchirure dans la paroi de l'aorte) : <ul style="list-style-type: none"> • étourdissements, • perte de conscience, • sensation de pulsation dans l'abdomen, • douleur soudaine et intense dans l'abdomen, la poitrine ou le dos. 		√	

Si vous présentez un symptôme 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 déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Fioles : Conserver à température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière et du gel. Fiole à dose unique. Jeter la portion inutilisée.

Comme pour tous les médicaments parentéraux, les mélanges intraveineux ou pour injection doivent être inspectés visuellement afin d'évaluer leur clarté et détecter la présence de matières particulières, d'un précipité, d'une coloration anormale et de fuites avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent. Les solutions présentant un aspect trouble, des matières particulières, un précipité, une coloration anormale ou des fuites ne doivent pas être utilisées. Jeter la portion inutilisée.

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

Pour plus de renseignements sur la Ciprofloxacine injectable :

- 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 (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), le site Web de Fresenius Kabi Canada (<http://www.fresenius-kabi.com/fr-ca>), ou en communiquant avec Fresenius Kabi Canada Ltée au 1-877-821-7724.

Ce feuillet a été préparé par :

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

Dernière révision : 4 octobre 2019