

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}Ciprofloxacin injectable USP

2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable

Solution stérile

Antibactérien

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec)
H9J 2M5

Date de révision :
25 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231683

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	6
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	24
SURDOSAGE	27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
CONSERVATION ET STABILITÉ	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	30
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
MICROBIOLOGIE	40
TOXICOLOGIE	44
RÉFÉRENCES	47
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	50

PrCiprofloxacine injectable USP

2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable

Solution stérile

Antibactérien

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Intraveineuse	Solution pour injection 2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Administration intraveineuse

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) peut être indiqué pour le traitement des patients qui présentent des infections imputables aux souches sensibles des microorganismes suivants :

Infections des voies respiratoires

Pneumonie aiguë causée par :

Enterobacter cloacæ

Escherichia coli

Hæmophilus influenzae

Hæmophilus parainfluenzæ

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas æruginosa

Staphylococcus aureus

Streptococcus pneumoniae

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

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP n'est pas indiqué contre la bronchite aiguë.

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, CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) doit être administré en alternance avec d'autres agents actifs contre *Pseudomonas*. Certaines souches de *Pseudomonas aeruginosa* peuvent acquérir une résistance pendant le traitement. Des épreuves de sensibilité doivent donc être faites périodiquement au cours du traitement pour dépister l'émergence d'une résistance bactérienne.

Infections des voies urinaires

Infections compliquées des voies urinaires inférieures et supérieures, y compris la pyélonéphrite, causées par :

Citrobacter diversus

Escherichia coli

Klebsiella pneumoniae

Proteus mirabilis

Pseudomonas aeruginosa

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

Infections de la peau et des annexes

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**)

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et d'autres antibiotiques, il faut utiliser CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP aux patients pour qui aucune autre option thérapeutique n'existe ET dans les cas démontrés de sensibilité à la ciprofloxacine OU dans les cas très probables, soit d'au moins 95 %, de sensibilité à la ciprofloxacine, selon les tendances locales en matière de sensibilité.

Des cultures et des antibiogrammes doivent être effectués avant d'amorcer le traitement afin d'isoler et d'identifier les microorganismes en cause et de déterminer leur sensibilité à la ciprofloxacine. Le traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) peut être amorcé avant l'obtention des résultats. Il peut cependant être nécessaire de modifier ce traitement une fois que les résultats sont connus ou en l'absence d'amélioration clinique. Des cultures et des antibiogrammes effectués périodiquement pendant le traitement fournissent des renseignements sur l'apparition possible d'une résistance bactérienne. Si l'on présume qu'une infection est, en partie, imputable à des germes anaérobies, un traitement approprié doit être administré.

Personnes âgées (> 65 ans)

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**,

Patients atteints d'insuffisance 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 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

- CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté une hypersensibilité à la ciprofloxacine ou à d'autres quinolones, ou encore à l'un des excipients. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **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 indésirables 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, ont été associées à des effets indésirables invalidants et potentiellement persistants qui, jusqu'à maintenant, comprennent, entre autres : tendinite, rupture d'un tendon, neuropathie périphérique et effets neuropsychiatriques.
- On a démontré que CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP allongeait l'intervalle 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 qui recevaient une quinolone, y compris CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire*).
- Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, sont associées à un risque accru de tendinite et de rupture d'un tendon, peu importe l'âge du patient. 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 patients ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de poumon (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur*).
- Les fluoroquinolones, y compris CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, peuvent aggraver la faiblesse musculaire chez les personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP aux patients ayant 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 un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne) et une psychose toxique ont été signalées chez des patients recevant des quinolones, y compris CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être administré avec prudence en présence d'un trouble du système nerveux central (SNC) confirmé ou soupçonné qui pourrait prédisposer aux convulsions ou abaisser le seuil épileptogène (*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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique*).

Généralités

L'utilisation de ciprofloxacine avec d'autres médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses. Pour connaître la liste d'interactions possibles ou confirmées, veuillez consulter la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**.

L'administration prolongée de ciprofloxacine peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles. Il faut donc surveiller étroitement le patient et, si une surinfection survient pendant le traitement, les mesures qui s'imposent doivent être prises.

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

Comme CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP contient du dextrose, il ne convient pas aux patients qui présentent les rares troubles héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en sucrase-isomaltase (*voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES*).

Appareil 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 IA ou III) ou à des patients qui présentent 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 aortique et dissection aortique

Les études épidémiologiques font état d'un risque accru d'anévrisme aortique et de dissection aortique après la prise de fluoroquinolones, en particulier chez les personnes âgées.

Par conséquent, les fluoroquinolones ne doivent être utilisées qu'après avoir pesé soigneusement les bienfaits et les risques et après avoir envisagé d'autres options thérapeutiques chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie anévrismale, ou chez les patients ayant reçu un diagnostic d'anévrisme et/ou de dissection aortiques préexistants, ou chez les patients présentant d'autres facteurs de risque d'anévrisme et de dissection aortiques (p. ex., syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes, syndrome de Behçet, hypertension, athérosclérose).

Il faut aviser les patients de consulter immédiatement un médecin d'un service d'urgence en cas de douleurs abdominales, thoraciques ou dorsales soudaines et sévères.

Système endocrinien/métabolisme

Perturbations de la glycémie

Des perturbations glycémiques, notamment une hyperglycémie et une hypoglycémie symptomatiques, ont été signalées lors de la prise de fluoroquinolones, y compris de ciprofloxacine.

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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et instaurer un traitement adéquat.

Système nerveux central

Effets indésirables psychiatriques

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

Effets indésirables sur le système nerveux central

Les fluoroquinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à un risque accru des effets suivants : crises convulsives (convulsions), hausse de la pression intracrânienne (dont une méningite séreuse), tremblements et sensation de tête légère. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un trouble du SNC (connu ou soupçonné) prédisposant aux crises convulsives ou susceptible d'abaisser le seuil 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et prendre les mesures qui s'imposent.

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

La maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) a été signalée avec de nombreux antibiotiques, dont la ciprofloxacine. La gravité de la MACD peut varier de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon 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 antibiotique 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 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 sévères, 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 sévères, une chirurgie peut être nécessaire (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas de nécrose hépatique et d'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital ont été signalés chez des patients recevant de la ciprofloxacine. En cas de signes et de 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 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 (*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 convulsions, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème de Quincke (dont œdème/gonflement de la langue, du larynx, de la gorge ou du visage), d'une obstruction des voies aériennes (dont bronchospasme, essoufflement et détresse respiratoire aiguë), d'une dyspnée, d'une urticaire, de démangeaisons et d'autres réactions cutanées graves.

L'administration de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être interrompue dès la première manifestation d'une éruption cutanée ou d'autres signes d'hypersensibilité. En cas de réactions d'hypersensibilité aiguës graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'adrénaline 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 sévères et surviennent en général après des doses multiples. Les manifestations cliniques peuvent comprendre un ou plusieurs des effets suivants : fièvre, éruptions cutanées ou réactions dermatologiques sévères (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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, 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 des personnes atteintes de myasthénie grave. Il ne faut pas administrer CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP aux patients qui ont des antécédents connus de myasthénie grave (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Tendinite

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main et d'Achille ayant exigé une chirurgie ou entraîné une invalidité prolongée ont été signalées chez des patients recevant une quinolone, dont la ciprofloxacine (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*). Il faut cesser le traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP 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 patients ayant subi une greffe de rein, de cœur ou de 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 avec CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP 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.

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

Système nerveux

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

dépression, nervosité, insomnie, anxiété, paranoïa, cauchemars et, dans de rares cas, pensées ou gestes suicidaires. Dans certains cas, la dépression ou les réactions psychotiques peuvent évoluer vers des idées suicidaires et des comportements d'automutilation, tels que tentative de suicide ou suicide. Ces réactions peuvent survenir même après la première dose de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP. Si une de ces réactions survient, il faut cesser d'administrer la ciprofloxacine et prendre les mesures qui s'imposent. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être administré avec prudence quand on sait ou croit qu'un patient présente un trouble du SNC qui pourrait prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex., artériosclérose cérébrale sévère, épilepsie) ou en présence d'autres facteurs de risque qui pourraient prédisposer aux crises d'épilepsie ou abaisser le seuil épileptogène (p. ex., certains médicaments, dysfonctionnement rénal; voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Neuropathie périphérique

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

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

Fonction rénale

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

Comme la ciprofloxacine est surtout éliminée par le rein, CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être administré 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

La ciprofloxacine a produit des réactions de photosensibilisation. Des réactions phototoxiques modérées ou sévères ont été observées chez des patients exposés au soleil ou aux rayons ultraviolets pendant le traitement par des médicaments de cette classe. Il faut éviter l'exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets et abandonner le traitement en cas de phototoxicité (p. ex., réaction cutanée semblable à un coup de soleil).

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients et risque de contribuer à l'apparition de bactéries pharmacorésistantes.

Fonction visuelle

Si des troubles de la vue se manifestent en association avec l'utilisation de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, 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. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) ne doit pas être administré aux femmes enceintes à moins que les avantages anticipés ne l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Aucun effet embryotoxique ni tératogène n'a été observé au cours des études effectuées sur les animaux avec de 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, causent une arthropathie et une ostéochondrose chez les animaux immatures de plusieurs espèces. Au cours d'expériences sur les animaux, des lésions aux articulations portantes et une boiterie ont été observées chez les jeunes rats et les chiots, mais pas chez les porcelets sevrés (*voir TOXICOLOGIE*). Les examens histopathologiques des articulations portantes de chiens immatures ont mis en évidence des lésions permanentes du cartilage. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Comme l'élimination rénale de la ciprofloxacine est considérable, le risque d'effets indésirables pourrait être plus grand chez les personnes âgées dont la fonction rénale est altérée (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain*).

Surveillance et examens 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 INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les sections suivantes présentent un résumé des renseignements relatifs à l'innocuité recueillis lors des essais cliniques sur CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et dans le cadre de la pharmacovigilance.

Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

La ciprofloxacine 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 effets indésirables a été de 8,0 %. Chez les sujets ayant reçu un traitement par voie orale au cours d'études cliniques, les effets les plus fréquents dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les nausées (1,3 %) et la diarrhée (1,0 %).

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

La fréquence des effets indésirables en fonction du type de traitement (oral, intraveineux ou séquentiel) a été de 8,0 % pour le groupe recevant un traitement oral, de 17,0 % pour le groupe recevant un traitement intraveineux et de 15,3 % pour le groupe recevant un traitement séquentiel. La différence entre le groupe de traitement oral et le groupe de traitement intraveineux porte sur les effets indésirables d'ordre vasculaire, qui sont associés à l'administration intraveineuse.

Chez des sujets recevant de la ciprofloxacine par voie intraveineuse, les effets les plus fréquents dont le lien avec le médicament est possible ou probable ont été les éruptions cutanées (1,8 %), la diarrhée (1,0 %) et la douleur au point d'injection (1,0 %).

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

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

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

Appareil digestif : douleurs abdominales, 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : candidose buccale, ictère cholestatique, colite pseudomembraneuse. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : constipation, œsophagite, hémorragie digestive, glossite, hépatomégalie, iléus, stimulation de l'appétit, perforation intestinale, colite pseudomembraneuse 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : taux de prothrombine anormal, thrombocytopenie, thrombocytose. Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : anémie hémolytique, dépression médullaire osseuse (menaçant le pronostic vital), pancytopenie (menaçant le pronostic vital).

Hypersensibilité : éruptions cutanées. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris œdèmes facial, 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 effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : choc (anaphylactique; menaçant le pronostic vital), éruptions cutanées prurigineuses, érythème polymorphe (mineur), érythème noueux, troubles hépatiques importants, dont nécrose du foie (évoluant dans de très rares cas vers l'insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital), nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell pouvant menacer le pronostic vital).

Point d'injection : thrombophlébite, réactions au point d'injection (p. ex., œdème, hypersensibilité, inflammation, douleur). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : sensation de brûlure, érythème, douleurs, paresthésie, gonflement.

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

Appareil locomoteur : Les effets suivants ont été signalés 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 ou

de la main, ou tendon d'Achille), tendinite (surtout tendinite d'Achille), myalgie (douleur musculaire). L'effet suivant a été signalé 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, céphalées, hypesthésie, augmentation de la transpiration, insomnie, somnolence, tremblements. Les effets suivants ont été signalés 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*). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : apathie, ataxie, dépersonnalisation, diplopie, hémiplegie, hyperesthésie, hypertonie, hausse de la pression intracrânienne, méningisme, migraines, nervosité, névrite, paresthésie, polynévrite, troubles du sommeil, secousses musculaires, grand mal, démarche anormale (instable), réactions psychotiques (pouvant aboutir à des comportements d'automutilation, tels qu'idées suicidaires et tentative de suicide ou suicide), hypertension intracrânienne (dont syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne). Dans certains cas, ces effets sont survenus après la première administration de la ciprofloxacine. Il faut alors interrompre l'administration de la ciprofloxacine et avertir le médecin sur-le-champ. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

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

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

Peau et annexes : prurit, urticaire, éruptions cutanées, éruption maculopapuleuse. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : réaction de photosensibilisation, vésication. Les effets suivants ont été signalés 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 effets suivants ont été signalés dans de rares cas : surdité passagère (touchant surtout les hautes fréquences), perte de la sensibilité gustative (altérations du goût). Les effets suivants ont été signalés dans de très rares cas : chromatopsie, achromatopsie, conjonctivite, opacité de la cornée, diplopie, otalgie, douleur oculaire, parosmie (altération de l'odorat), anosmie (en général réversible à l'arrêt du traitement).

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

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Paramètres de laboratoire : hausse du taux de phosphatase alcaline, hausse du taux d'ALAT, hausse du taux d'ASAT, hausse du taux d'azote uréique du sang, hausse des paramètres cholestatiques, hausse du taux de gamma-glutamyl-transférase, hausse du taux de lactico-déshydrogénase, hausse du taux d'azote non protéique, hausse du taux de transaminases, baisse de l'albuminurie, bilirubinémie, baisse de la clairance de la créatinine, hypercholestérolémie, hyperuricémie, augmentation de la vitesse de sédimentation. Les effets suivants ont été signalés dans de rares cas : acidose, hausse du taux d'amylase, cristallurie, anomalie des électrolytes, hématurie, hypercalcémie, hypocalcémie, hausse du taux de lipase.

Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance

Voici d'autres effets indésirables ayant été signalés au cours des essais cliniques et/ou depuis la commercialisation du produit 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'intervalle 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 vives).

L'effet suivant a été signalé, mais on ignore à quelle fréquence : augmentation du rapport international normalisé (RIN) (chez des patients traités par un antagoniste de la vitamine K).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

DES RÉACTIONS GRAVES ET MORTELLES ONT ÉTÉ OBSERVÉES 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 graves semblables ont été signalés chez des patients recevant la théophylline seule; 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 plasmatiques de théophylline et régler la posologie en conséquence.

Cytochrome P450

L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'agomélatine^b ou de tizanidine est contre-indiquée parce qu'elle peut entraîner une augmentation indésirable de l'exposition à ces médicaments.

On sait que la ciprofloxacine est un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 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 de leurs concentrations plasmatiques pouvant causer des effets indésirables spécifiques.

Interactions médicament-médicament

Les interactions décrites dans le tableau ci-dessous sont fondées sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité de l'interaction attendue (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Agomélatine ^a	T	Il n'y a pas de données cliniques sur l'interaction avec la ciprofloxacine. La fluvoxamine, un inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibe de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, ce qui entraîne une multiplication par 60 (écart : de 12 à 412) de l'exposition à l'agomélatine (ASC). 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 du risque d'hépatotoxicité qui lui est associé (<i>voir</i> CONTRE-INDICATIONS).
Antidiabétiques	E	Des altérations de la glycémie, dont l'hyperglycémie et l'hypoglycémie symptomatiques, ont été associées aux quinolones, y compris la ciprofloxacine, en général chez des patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un antidiabétique oral (surtout les sulfonylurées, tels le glyburide, 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 (<i>voir</i> 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 (oxpentifylline).

b. Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

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.	
Antiarythmiques des classes IA et III	E	La ciprofloxacine peut avoir un effet additif sur l'intervalle QT (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).	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	E	L'administration concomitante de clozapine et de 250 mg de ciprofloxacine pendant 7 jours a augmenté de 29 % la concentration sérique de clozapine et de 31 % celle de N-desméthylclozapine (<i>voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>).	On conseille d'effectuer une surveillance clinique et de modifier au besoin la posologie de la clozapine pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Cyclosporine	EC	Certaines quinolones, y compris la ciprofloxacine, ont été associées à des élévations transitoires des concentrations sériques de créatinine chez des patients qui reçoivent de la cyclosporine de façon concomitante.	Chez ces patients, il faut surveiller les concentrations sériques de créatinine (deux fois par semaine).
Duloxétine	E	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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après le sulfate ferreux.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Produits enrichis de calcium (y compris les produits laitiers et autres produits alimentaires)	EC	La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement ou avec des produits enrichis de calcium, car une réduction de l'absorption du médicament est possible.	Il est recommandé d'administrer la ciprofloxacine au moins 2 heures avant ou 6 heures après un apport substantiel en calcium (> 800 mg) (<i>voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</i>).
Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine	EC	Les antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine ne semblent pas avoir d'effet notable sur la biodisponibilité de la ciprofloxacine.	Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie.
Lidocaïne	EC	Chez des sujets sains, on a démontré que l'administration concomitante de lidocaïne et de ciprofloxacine, un 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	E	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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.	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 ou de l'aluminium, les chélateurs du phosphate polymérique, tels que le sevelamer, le carbonate de lanthane, le sucralfate et VIDEX® (didanosine) sous forme de comprimés tamponnés à croquer ou de poudre à usage pédiatrique, ou des suppléments de minéraux ou d'autres produits contenant du calcium, du fer ou du zinc peut perturber considérablement l'absorption de la quinolone, ce qui produit des concentrations sériques et urinaires nettement inférieures aux concentrations recherchées.	La ciprofloxacine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 6 heures après la prise de cations polyvalents.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
		L'absorption de la ciprofloxacine est significativement réduite par l'administration concomitante de produits contenant des cations polyvalents. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	On a signalé que l'administration concomitante d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (fenbufène) et d'une quinolone (énoxacine) augmente le risque de stimulation du SNC et de crises convulsives.	On recommande la prudence et une surveillance étroite des patients qui reçoivent un traitement concomitant.
Oméprazole	EC	L'administration concomitante de ciprofloxacine et d'un médicament contenant de l'oméprazole entraîne une légère diminution 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 de l'anticoagulant oral ont été signalés chez des patients recevant des antibiotiques, 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 RIN.	Il faut mesurer souvent le RIN 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 de la ciprofloxacine et de 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, afin d'éviter la perte de la maîtrise de l'état épileptique associée à la baisse de la concentration de phénytoïne et de prévenir les effets indésirables liés à une surdose de phénytoïne.
Probenécide	EC	Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubules 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.

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Ropinirole	EC	Au cours d'une étude clinique, on a démontré que l'administration concomitante de ropinirole et de ciprofloxacine, un inhibiteur de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, avait augmenté la C _{max} et l'ASC du ropinirole de 60 % et de 84 %, respectivement. La ciprofloxacine peut augmenter la toxicité générale du ropinirole.	On recommande de surveiller les effets indésirables liés au ropinirole et de modifier au besoin la dose pendant et peu après le traitement concomitant par la ciprofloxacine.
Sildénafil	EC	La C _{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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.	Il faut faire preuve de prudence quand on prescrit la ciprofloxacine et le sildénafil ensemble et tenir compte des risques et des bienfaits.
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 indésirables liés à la théophylline. Des études sur la ciprofloxacine à libération immédiate ont montré que l'administration concomitante de ciprofloxacine et de théophylline réduit la clairance de la théophylline, ce qui produit une élévation des concentrations sériques de théophylline et une hausse du risque d'effets indésirables, entre autres sur le SNC.	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 sains, on a observé une augmentation des concentrations sériques de tizanidine (C _{max} multipliée par 7 [écart : de 4 à 21 fois la C _{max}]; ASC multipliée par 10 [écart : de 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 hypotenseur et sédatif.	La tizanidine ne doit pas être administrée avec la ciprofloxacine (<i>voir</i> CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 2 : Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Réf.	Effet	Commentaire
Zolpidem	EC	L'exposition (ASC) au zolpidem a augmenté de 46 % après l'administration d'une dose unique de 5 mg en concomitance avec une dose de 500 mg de ciprofloxacine par voie orale à des sujets sains recevant déjà la ciprofloxacine ($300,2 \pm 115,5$ ng·h/mL vs $438,1 \pm 142,6$ ng·h/mL).	L'administration concomitante avec la ciprofloxacine n'est pas recommandée.

Légende : ASC = aire sous la courbe; C_{max} = concentration plasmatique maximale; E = étude de cas; EC = essai clinique; RIN = rapport international normalisé; T = théorique

^a Non encore commercialisée au Canada.

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 relatives aux liaisons protéiques significatives avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

La ciprofloxacine peut être prise au moment d'un repas contenant du lait, mais il faut éviter de la prendre avec des produits laitiers seulement (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 2 heures avant ou 6 heures après l'ingestion de ces préparations (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques*).

Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec des produits à base de plantes médicinales.

Interactions médicament-examens 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 traités par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP.

Interactions médicament-mode de vie

Capacité de conduire ou d'utiliser des 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

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être administré en perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. La perfusion lente dans une grosse veine réduit la gêne éprouvée par le patient ainsi que les risques d'irritation veineuse.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) recommandée chez l'adulte est la suivante :

Tableau 3 : Posologie recommandée chez l'adulte

Siège de l'infection	Type/intensité	Dose unitaire	Intervalle entre les prises	Dose quotidienne
Voies urinaires	Moyenne, sévère, compliquée	200 mg à 400 mg	12 h	400 mg à 800 mg
Voies respiratoires	Moyenne, sévère	400 mg	8 à 12 h	800 mg à 1200 mg
Peau et annexes Sang Os	Moyenne	400 mg	12 h	800 mg
Abdomen	Compliquée	400 mg	12 h	400 mg toutes les 12 h et seulement en association à 500 mg de métronidazole administré par voie i.v. toutes les 6 h*
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

i.v. = intraveineux

- * 1. On a obtenu un succès clinique chez un petit nombre de patients qui sont passés passer au traitement par voie orale (ciprofloxacine, 500 mg par voie orale toutes les 12 h, et métronidazole, 500 mg par voie orale toutes les 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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.
2. Voir les renseignements thérapeutiques, dont les mises en garde, dans la monographie du métronidazole.
3. Les renseignements sur l'association de la ciprofloxacine et du métronidazole figurent aux rubriques **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, **Pharmacologie chez l'humain** et **EFFETS INDÉSIRABLES** de la monographie de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP.

Perfusion intraveineuse intermittente

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) ne doit être administré que par perfusion intraveineuse sur une période de 60 minutes. Il ne doit pas être

injecté rapidement. La perfusion lente dans une grosse veine d'une solution diluée réduit la gêne éprouvée par le patient ainsi que les risques d'irritation veineuse³⁴.

Si CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP doit être administré en concomitance avec un autre médicament, les deux médicaments doivent être administrés séparément selon la posologie et la voie d'administration recommandées pour chacun. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP contient 2,0 mg de ciprofloxacine par millilitre et doit être administré « tel quel ».

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité.

Charge en dextrose de la solution intraveineuse

La solution de ciprofloxacine pour perfusion (sacs) contient du glucose. Il faut en tenir compte chez les patients atteints de diabète sucré. Le sac de 100 mL contient 5 g de glucose et le sac de 200 mL en contient 10 g (*voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES*).

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

La durée du traitement dépend de la gravité de l'infection. En général, le traitement par la ciprofloxacine doit être poursuivi 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 sévères 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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

Populations particulières

Patients atteints d'insuffisance 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 dysfonctionnement rénal sévère. Le tableau suivant donne des directives à cet égard. Cependant, la surveillance des concentrations sériques constitue la base la plus fiable pour modifier la posologie.

Tableau 4 : Dose quotidienne maximale en fonction de la clairance de la créatinine ou de la concentration sérique de créatinine

Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose quotidienne maximale Voie intraveineuse	Concentration sérique de créatinine en mg/100 mL
31-60	800 mg	1,4-1,9
≤ 30	400 mg	≥ 2,0

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

Patients en 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 4 pour déterminer la posologie. Les jours de dialyse, administrer la ciprofloxacine une fois la dialyse terminée.

Lorsque seule la concentration sérique de créatinine est connue, la formule suivante (fondée 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 × la réponse obtenue ci-dessus

Unités traditionnelles (mL/min)

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

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

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

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la ciprofloxacine chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été établies. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez 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 habituelles, on recommande de surveiller la fonction rénale et d'administrer des antiacides contenant du magnésium ou du calcium, lesquels réduisent l'absorption de la ciprofloxacine, et d'assurer une hydratation suffisante. Les données obtenues auprès de sujets présentant une insuffisance rénale chronique montrent qu'une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou par la dialyse péritonéale.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La ciprofloxacine, fluoroquinolone synthétique, est active in vitro contre une vaste gamme de microorganismes Gram négatif et Gram positif. 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 répllication, 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 de 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 de la ciprofloxacine, est différent de celui des pénicillines, des céphalosporines, des aminosides, des macrolides et des tétracyclines. Par conséquent, les microorganismes qui résistent aux médicaments de ces classes peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Inversement, les microorganismes résistants aux fluoroquinolones peuvent être sensibles aux antimicrobiens de ces autres classes (*voir MICROBIOLOGIE*). Il n'y a pas de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les antibiotiques des classes mentionnées.

Pharmacocinétique

(voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain)

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_{0-6} : 153,0 mg·h/L; C_{max} : 33,6 mg/L; t_{max} : 1,0 heure (voir 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 de 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 ont été 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 observés après 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 une dose de 750 mg administrée par voie orale.

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.

Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

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.

Excrétion

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée sous forme inchangée par voie rénale et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. La clairance rénale est entre 0,18 et 0,3 L/h/kg, et la clairance corporelle totale, entre 0,48 et 0,60 L/h/kg. La ciprofloxacine subit une filtration glomérulaire et une sécrétion tubulaire.

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

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge chez les patients âgés. La ciprofloxacine étant largement excrétée par le rein, toute atteinte de la fonction rénale peut entraîner une exposition accrue à ce médicament dans cette population (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain*).

Insuffisance hépatique

Au cours d'études préliminaires menées auprès de patients présentant une cirrhose du foie chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification notable 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 altération sévère 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 céphalées et de la diarrhée (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain*).

Insuffisance rénale

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

Certaines modifications de la dose sont recommandées, surtout en présence d'un dysfonctionnement rénal sévère. Une petite quantité seulement de ciprofloxacine (< 10 %) est éliminée de l'organisme par l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale (*voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez l'humain*).

CONSERVATION ET STABILITÉ

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP (2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable) contient 2,0 mg de ciprofloxacine par millilitre de solution de dextrose à 5 % et doit être administré « tel quel ». Protéger de la lumière, de la chaleur excessive et du gel. Conserver à une température ambiante stable de 20 à 25 °C. Administrer sans tarder une fois l'emballage ouvert. Usage unique; jeter toute portion inutilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Mini-sacs - Un millilitre contient 2 mg de ciprofloxacine. Mini-sacs de 100 mL et de 200 mL prêts à l'emploi.

COMPOSITION

Mini-sacs	Ciprofloxacine, 2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable
Ciprofloxacine	2,00 mg/mL
Dextrose hydraté	50,0 mg/mL
Acide lactique (90 %)	0,711 mg/mL
Acide chlorhydrique	pH 3,5-4,6
Eau pour préparations injectables USP	qs à 1,00 mL

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

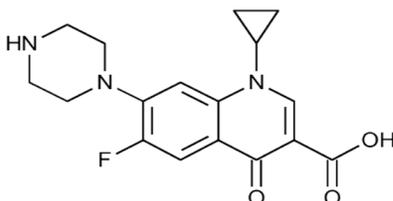
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique – ciprofloxacine

Dénomination commune : Ciprofloxacine

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

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

Masse moléculaire : 331,34 g/mol

Description : La ciprofloxacine est une poudre cristalline jaune pâle à blanche. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau, très peu soluble dans l'alcool éthylique et le chlorure de méthylène, soluble dans l'acide acétique dilué et assez soluble dans l'ammonium dilué. Le point de fusion et de décomposition de la ciprofloxacine est d'environ 255 °C. Elle a un pK_a de 6,09.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Effets sur la libération d'histamine

Une dose unique de 3, de 10 ou de 30 mg/kg de ciprofloxacine a été administrée par voie intraveineuse à 9 chiens anesthésiés (du thiopental sodique a d'abord été administré à raison de 25 mg/kg par voie 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 neutralisés par l'administration intraveineuse simultanée de 0,01 mg/kg de maléate de pyrilamine. Aucun signe de libération d'histamine n'a été observé chez les animaux éveillés.

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 testée sur des trachées isolées de cobayes à des concentrations de 0,0001 à 10 mg/L. Elle a entraîné un relâchement léger, mais significatif, et 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, de 10, de 20 ou de 100 mg/kg de ciprofloxacine ont été administrées par voie orale à 4 chats anesthésiés par le chloralose-uréthane. Aucun effet sur la transmission neuromusculaire, le réflexe des muscles fléchisseurs, ni la tension artérielle n'a été constaté.

Effets gastro-intestinaux

La ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 groupes de 20 souris à raison de 0, de 10, de 30 ou de 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, de 30 ou de 100 mg/kg.

Lorsque la ciprofloxacine a été administrée par voie intraduodénale à 3 groupes de 8 rats à raison de 0, de 10 ou de 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 6 rats à jeun ont reçu des injections intraveineuses de 0, de 3, de 10 ou de 30 mg/kg. Comparativement aux témoins, une augmentation légère, mais significative de la glycémie a été observée 60 et 240 minutes après l'administration chez les groupes qui avaient reçu 3 ou 10 mg/kg, mais non chez le groupe qui avait reçu 30 mg/kg.

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

Pharmacologie chez l'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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

Les concentrations sériques maximales (C_{max}) ont augmenté proportionnellement à la dose et ont été atteintes de 1 à 2 heures après l'administration orale. Les aires totales sous les courbes (ASC) des concentrations sériques en fonction du temps ont aussi augmenté proportionnellement à la dose. Les concentrations moyennes, 12 heures après l'administration de 250, 500 et 750 mg, étaient de 0,1, 0,2 et 0,4 mg/L, respectivement. Les demi-vies d'élimination sérique ($t_{1/2}$) étaient de 4 à 6 heures (voir tableau 5 et figure 1).

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

Dose	200 mg i.v.*	400 mg i.v.*
C_{max} (mg/L)	2,14	4,60
$t_{1/2}$ (h)	3,4	3,5
ASC _{0-∞} (mg•h/L)	5,24	11,69
t_{max} (h)	0,95	1,00

i.v. = intraveineux

* 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. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

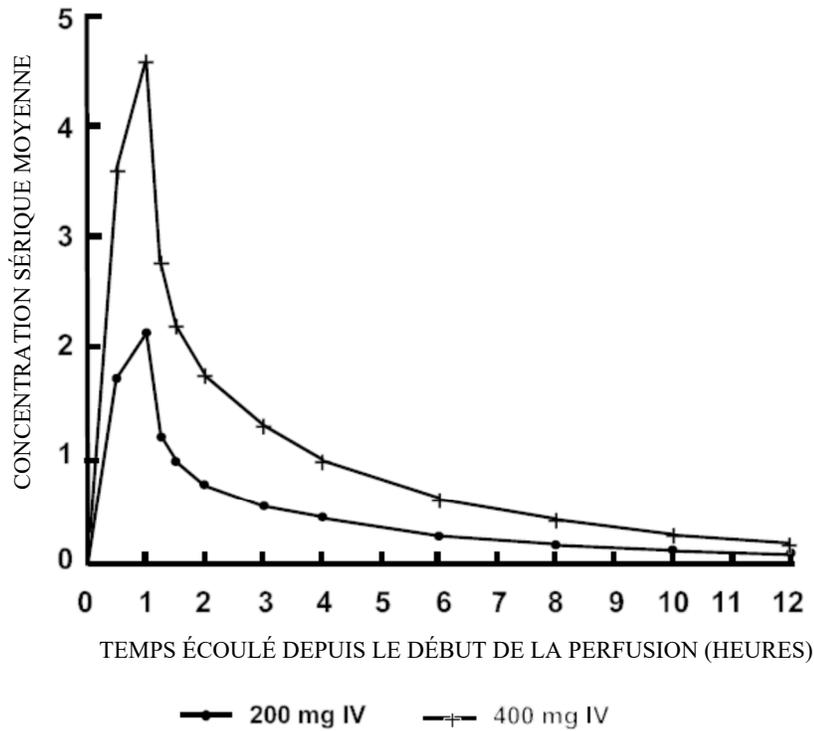
Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et du métronidazole à l'état d'équilibre chez des volontaires sains

Posologie	ASC (mg•h/L)	C_{max} (mg/L)	t_{max} (h)
(i) Ciprofloxacine administrée seule			
Ciprofloxacine à 400 mg par voie i.v. toutes les 12 h	12,7 (ASC ₀₋₁₂)	4,56	1,0
(ii) Association de ciprofloxacine (400 mg par voie i.v. toutes les 12 h) et de métronidazole (500 mg par voie i.v. toutes les 6 h)			
Ciprofloxacine	15,9 (ASC ₀₋₁₂)	5,21	1,0
Métronidazole	153,0 (ASC ₀₋₆)	33,6	1,0

i.v. = intraveineux

Remarque : L'administration répétée de 500 mg de métronidazole par voie intraveineuse 3 fois par jour a produit, à l'état d'équilibre, des concentrations plasmatiques maximales et minimales moyennes de métronidazole de 26 mcg/mL et de 12 mcg/mL, respectivement³⁶.

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



Une perfusion intraveineuse de 60 minutes de 200 ou de 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 4,60 mg/L, respectivement. Après 12 heures, les concentrations étaient de 0,11 et de 0,23 mg/L, respectivement (*voir* figure 1).

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine a été linéaire pour les doses de 200 et de 400 mg administrées par voie intraveineuse (*voir* 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 pas mis en évidence une 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 une dose de 750 mg administrée par voie orale. Remarque : Ce produit n'est pas offert sous une forme destinée à l'administration orale.

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'une dose de 250 mg administrée par voie orale 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 tableau 5.

Métabolisme et excrétion

La ciprofloxacine est en grande partie excrétée par voie rénale sous forme inchangée et, dans une moindre mesure, par voie extrarénale. De petites concentrations des 4 métabolites suivants ont été observées : déséthylenciprofloxacine (M1; 1,8 %), sulfociprofloxacine (M2; 5,0 %), oxociprofloxacine (M3; 9,6 %) et formylciprofloxacine (M4; 0,1 %).

Après l'administration intraveineuse d'une seule dose de 107 mg de ciprofloxacine marquée au ^{14}C à 6 volontaires sains de sexe masculin (âge : $23,7 \pm 1,89$ ans; poids : $80,2 \pm 3,45$ kg), 15 % de la ciprofloxacine inchangée a été récupérée dans les fèces, ce qui porte à croire que l'extraction hépatique suivie de l'excrétion biliaire constitue une voie extrarénale d'élimination de la ciprofloxacine. Une preuve directe de l'excrétion biliaire a été obtenue chez 12 sujets (de 28 à 58 ans) porteurs d'un drain en forme de T.

Après une perfusion intraveineuse à 9 volontaires sains de sexe masculin (âge : $26,8 \pm 9,7$ ans; poids : $63,9 \pm 6,4$ kg), environ 50 à 70 % de la dose 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

La distribution de la ciprofloxacine était rapide chez les volontaires sains recevant diverses doses uniques ou multiples par voie intraveineuse. L'adaptation du profil sérique à un modèle à deux compartiments donne une phase de distribution dont la demi-vie se situe entre 0,2 et 0,4 heure. Le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{eq}}$) et le volume de distribution apparent ($V_{d_{aire}}$) 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, de 150 ou de 200 mg de ciprofloxacine ont été administrées par voie intraveineuse à 9 volontaires sains afin d'étudier l'excrétion et la distribution de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse et d'évaluer l'effet 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 vitesse 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 4 à 5 heures) de la ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse.

Les résultats de l'étude ont été les suivants : on a constaté que le $V_{d_{eq}}$ était de 2,0 à 2,9 L/kg. Les volumes mesurés dans chaque compartiment ont été les suivants : compartiment central : 0,2 à 0,4 L/kg; compartiment périphérique V_2 : 0,6 à 0,8 L/kg; compartiment périphérique V_3 : 1,2 à 1,6 L/kg.

Le tableau 7 résume les résultats de la diffusion tissulaire et liquidienne de la ciprofloxacine chez l'humain.

Tableau 7 : 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 à 6
Os	4	750 mg, orale	1,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 4
Tissu des organes génitaux féminins	18	500 mg, orale	1,3 ± 0,66 à 1,6 ± 0,97	1,4 ± 0,87	2 à 4
Tissu prostatique	1	500 mg, orale	3,76	1,84	2,5
Muscle	4	250 mg, orale	2,4 ± 1,0	2,9 ± 2,2	2 à 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)
Sécrétions nasales	20	500 mg, orale	1,4 ± 0,81	1,8 ± 0,48	1 à 3
Tissu bronchique	10	200 mg, i.v.	3,94 ± 2,5	1,62 ± 0,7	0,97
Vagin	18	100 mg, i.v.	1,13 ± 0,2	0,61 ± 0,12	0,5
Ovaires	18	100 mg, i.v.	1,00 ± 0,23	0,61 ± 0,12	0,5

i.v. = intraveineux

Populations particulières

Personnes âgées

Une dose unique de 250 mg de ciprofloxacine a été administrée par voie orale à 4 femmes et à 6 hommes (âge : 67 ± 4 ans; poids : 65 ± 6 kg) dont la fonction rénale était normale pour leur âge. Les concentrations sériques maximales de ciprofloxacine et les aires sous les courbes des concentrations sériques en fonction du temps ont été significativement plus grandes que celles observées chez 10 volontaires jeunes de sexe masculin (âge : 24 ± 3 ans; poids : 72 ± 9 kg). Le temps écoulé avant l'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 8 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques chez des volontaires sains âgés et des volontaires sains jeunes après l'administration par voie orale d'un seul comprimé à 250 mg

Paramètre	Volontaires âgés (moyenne ± écart-type)	Volontaires jeunes (moyenne ± écart-type)
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 retrouvé dans l'urine après 24 heures	43	43

Insuffisance rénale

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

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 (*voir* tableau 8, 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 que chez ceux présentant une fonction rénale normale.

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 sans insu avec permutation a été menée auprès de 8 sujets en dialyse péritonéale. Les sujets ont reçu une seule dose de ciprofloxacine par voie intraveineuse à deux reprises, soit une fois en association à une dialyse fréquente (épuration du liquide à 4, à 8, à 12 et à 24 heures) et une fois en association à une dialyse différée (épuration du liquide à 12 et à 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 au tableau 8 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à la dialyse fréquente.

Au cours d'une étude sans insu avec permutation, 7 sujets en hémodialyse ont reçu une seule dose de ciprofloxacine par voie intraveineuse à deux reprises, soit immédiatement après l'hémodialyse et deux 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 au tableau 9 correspondent aux paramètres pharmacocinétiques associés à l'administration de ciprofloxacine deux heures avant l'hémodialyse.

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques moyens de la ciprofloxacine et des métabolites M1 et M2 après l'administration par voie intraveineuse à des volontaires sains, à des patients présentant une insuffisance rénale et à des patients en dialyse péritonéale ou en hémodialyse

Groupe	Clairance de la créatinine mL/min/1,73 m ²	Dose i.v. de ciprofloxacine	Paramètre								
			Ciprofloxacine			M1 (déséthylènegiprofloxacine)			M2 (sulfociprofloxacine)		
			ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Clr (L/h)	T _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Clr (L/h)	T _{1/2} (h)	ASC _{0-∞} (mg•h/L)	Clr (L/h)	T _{1/2} (h)
1	> 90	400 mg toutes les 8 h × 11	10,2	20,3	4,59	0,19	19,9	5,04	0,98	19,5	2,33
2	61-90	400 mg toutes les 8 h × 11	15,4	10,9	5,23	0,34	10,8	8,14	1,50	10,7	3,12
3	31-60	400 mg toutes les 12 h × 8	21,5	6,91	5,72	0,57	7,1	9,10	4,21	6,52	5,25
4	≤ 30	300 mg toutes les 12 h × 8	30,1	1,36	8,33	1,09	1,7	15,2	13,0	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

i.v. = intraveineux

Insuffisance hépatique

Au cours d'études menées auprès de patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique), on n'a pas observé de modification significative de la pharmacocinétique de la ciprofloxacine. Au cours d'une étude, 7 patients présentant une cirrhose et 7 volontaires sains ont reçu 750 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures pour un total de 9 doses, suivi d'une période d'une semaine sans médicament, puis d'une perfusion (intraveineuse) de 200 mg de ciprofloxacine d'une durée de 30 minutes. Il n'y a pas eu de différence entre les patients présentant une cirrhose chronique stable (avec altération légère ou modérée de la fonction hépatique) et les volontaires sains quant aux paramètres pharmacocinétiques.

MICROBIOLOGIE

Mode 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 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 et à d'autres fluoroquinolones. 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 se situe entre $< 1 \times 10^{-9}$ à 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. La taille de l'inoculum a peu d'effet sur les tests in vitro. La concentration minimale bactéricide (CMB) n'est en général pas plus de deux fois supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI). On a démontré que la ciprofloxacine était active contre la plupart des souches des microorganismes suivants, tant in vitro qu'en cas d'infections cliniques :

Microorganismes aérobies Gram positif

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

Staphylococcus aureus (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus epidermidis (souches sensibles à la méthicilline seulement)

Staphylococcus saprophyticus

Streptococcus pyogenes

Microorganismes aérobies Gram négatif

<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Citrobacter diversus</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Citrobacter freundii</i>	<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Enterobacter cloacæ</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas æruginosa</i>
<i>Hæmophilus influenzae</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Hæmophilus parainfluenzæ</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Shigella boydii</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Shigella dysenteriae</i>
<i>Morganella morganii</i>	<i>Shigella flexneri</i>
<i>Neisseria gonorrhœe</i>	<i>Shigella sonnei</i>

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

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

Microorganismes aérobies Gram positif

Staphylococcus hæmolyticus
Staphylococcus hominis

Microorganismes aérobies Gram négatif

<i>Acetobacter iwoffii</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Æromonas hydrophila</i>	<i>Vibrio cholerae</i>
<i>Edwardsiella tarda</i>	<i>Vibrio parahæmolyticus</i>
<i>Enterobacter ærogenes</i>	<i>Vibrio vulnificus</i>
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Pasteurella multocida</i>	

La plupart des souches de *Burkholderia cepacia* et certaines 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 ciprofloxacine en poudre. Les CMI doivent être interprétées selon les critères présentés au tableau 9.

Méthodes de diffusion : Les méthodes quantitatives exigeant la mesure du diamètre des zones donnent aussi des résultats reproductibles permettant d'évaluer la sensibilité des bactéries aux

antimicrobiens. De telles méthodes de diffusion standardisées (2) nécessitent l'utilisation d'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 imprégnés de 5 µg de ciprofloxacine.

Les résultats obtenus par le laboratoire pour l'épreuve de sensibilité standard effectuée avec un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine doivent être interprétés selon les critères présentés au tableau 9.

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

Tableau 10 : Critères d'interprétation de la sensibilité à la ciprofloxacine						
Espèce	CMI (µg/mL)			Diamètre de la zone (mm)		
	S	I	R	S	I	R
Entérobactéries	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Enterococcus faecalis</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
Staphylocoques sensibles à la méthicilline	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≤ 1	2	≥ 4	≥ 21	16-20	≤ 15
<i>Haemophilus influenza</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	16-20 ^d	≤ 15 ^d
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	≤ 0,06 ^e	0,12-0,5 ^e	≥ 1 ^e	≥ 41 ^f	28-40 ^f	≤ 27 ^f

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

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

b. Norme valable seulement pour les épreuves de sensibilité portant sur *Haemophilus influenzae* et *Haemophilus parainfluenzae* effectuées par la méthode des disques 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 par la méthode des disques 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 sensibilité effectuées par la méthode des disques à l'aide d'une base de gélose GC et 1 % de supplément de croissance défini.

g. Faute de données sur des souches résistantes, il est actuellement impossible de définir les CMI correspondant à une sensibilité intermédiaire ou à une résistance. Toute souche ne semblant pas sensible doit être envoyée à un laboratoire de référence pour y être analysée.

Si l'agent pathogène est sensible, il sera probablement inhibé par les concentrations de l'antimicrobien pouvant habituellement être atteintes dans le sang. Si la sensibilité de l'agent pathogène est intermédiaire, le résultat doit être considéré comme étant 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 contrôlés 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 contrôler les aspects techniques des épreuves de sensibilité standardisées. Avec les méthodes de dilution, la poudre de ciprofloxacine standard devrait donner des CMI correspondant aux critères présentés au tableau 10. Avec les méthodes de diffusion, un disque renfermant 5 µg de ciprofloxacine devrait donner les diamètres de zones présentés au tableau 10.

Tableau 11 : Contrôle de la qualité des épreuves de sensibilité		
Souche	Écart des CMI (µg/mL)	Diamètre de la zone (mm)
<i>Enterococcus faecalis</i> , ATCC 29212	0,25-2	-
<i>Escherichia coli</i> , ATCC 25922	0,004-0,015	30-40
<i>Hæmophilus influenzae</i> , ATCC 49247	0,004-0,03 ^a	34-42 ^d
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , ATCC 27853	0,25-1	25-33
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 29213	0,12-0,5	-
<i>Staphylococcus aureus</i> , ATCC 25923	-	22-30
<i>Neisseria gonorrhæe</i> , ATCC 49226	0,001-0,008 ^b	48-58 ^e
<i>Campylobacter jejuni</i> , ATCC 33560	0,06-0,25 et 0,03-0,12 ^c	-

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

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

b. Souche ATCC 49226 de *N. gonorrhæe* 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 une température 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 une température de 36 à 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 (*Hæmophilus Test Medium*) (2).

e. Pour le contrôle de la qualité, l'écart n'est valable que pour la souche ATCC 49226 de *N. gonorrhæe* et que si l'épreuve est effectuée 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 12 : DL₅₀ (mg/kg) dans diverses espèces

Espèce	Voie d'administration	DL₅₀ (mg/kg)
Souris	intraveineuse	environ 290
Rat	intraveineuse	environ 145
Lapin	intraveineuse	environ 125
Chien	intraveineuse	environ 250

Toxicité chronique

Études de 4 semaines sur la tolérabilité subaiguë

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

Études de 3 mois sur la tolérabilité subchronique

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

Études de 6 mois sur la tolérabilité chronique

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

Pouvoir carcinogène

Au cours d'études sur le pouvoir carcinogène menées sur des souris (21 mois) et des rats (24 mois) et ayant porté sur l'administration de doses allant jusqu'à environ 1000 mg/kg de poids vif/jour aux souris et 125 mg/kg de poids vif/jour aux rats (dose augmentée 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 ont donné les résultats 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 8 tests ont été positifs, mais les résultats des 4 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 anciens 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 immatures 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 6 mois sans causer 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 formés par la précipitation d'un complexe cristallin de ciprofloxacine, de magnésium et de protéines.

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 immatures.

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

Études sur la tolérabilité rétinienne

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

RÉFÉRENCES

1. Aigner KR, Dalhoff A. Penetration activities of ciprofloxacin into muscle, skin and fat following oral administration. *J Antimicrob Chemother* 1986;18:644-645.
2. Aldridge KE, Schiro DD, Tsai L, Janney A, Sanders CV, Marier RL. Ciprofloxacin (BAY o 9867) and *in vitro* comparison with other broad spectrum antibiotics. *Curr Ther Res* 1985;37(4):754-762.
3. Auckenthaler R, Michea-Hamzeshpour M, Pechere JC. In-vitro activity of newer quinolones against aerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986;17(Suppl.B):29-39.
4. Barry AL, Fass RJ, Anhalt JP, Neu HC, Thornsberry C, Tilton RC, Painter BG, Washinton JA. Ciprofloxacin disk susceptibility tests: interpretive zone size standards for 5 µg disks. *J Clin Microbiol* 1985;21(6):880-883.
5. Bauernfeind A, Petermuller C. *In vitro* activity of ciprofloxacin, norfloxacin and nalidixic acid. *Eur J Clin Microbiol* 1983;2(2):111-115.
6. Bayer A, Gajewska A, Stephens M, Marshal-Stark J, Pathy J. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in the elderly. *Respiration* 1987;51:292-295.
7. Beermann D, Scholl H, Wingender W, Forster D, Beubler E. Metabolism of ciprofloxacin in man. In Neu HC & Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 141-146, Excerpta Medica, Amsterdam, 1986.
8. Cox CE. Brief Report: Sequential Intravenous and Oral Ciprofloxacin versus Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections. *Am J Med* 1989;87(5a):157S-159S.
9. 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.
10. 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.
11. 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, PA2010.
12. Crump B, Wise R, Dent J. Pharmacokinetics and tissue penetration of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24(5):784-786.
13. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin for treatment of serious urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:148-150.
14. Fass RJ. Efficacy and safety of oral ciprofloxacin in the treatment of serious respiratory infections. *Am J Med* 1987;82 (Suppl 4A):202-207.
15. Fass RF. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986;18 (Suppl.D):153-157.
16. Fong IG, Ledbetter WH, Van en broucke C, Simbul M, Rahm V. Ciprofloxacin concentrations in bone and muscle after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;29:405-408.
17. Gasser TC, Ebert SC, Graverson PHm, Madsen PO. Ciprofloxacin pharmacokinetics with normal and impaired renal function. *Antimicrob Agents and Chemother* 1987;31:709-712.
18. Giamarellou H, Galanakis N, Dendrinis C, Stefanou J, Daphnis E. Evaluation of ciprofloxacin in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. *Eur J Clinical Microbiol* 1986;5:232-235.

19. Gonzalez MA, Moranchel AH, Duran S, Pichardo A, Magana JL. Multiple dose ciprofloxacin dose ranging and kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:633-637.
20. 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.
21. 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.
22. Honeybourne D, Wise R, Andrews JM. Ciprofloxacin penetration into lungs. *Lancet* 1987;2031:1040.
23. Honeybourne D., Andrews J.M., Ashby J.P., Lodwick R, Wise R. Evaluation of the penetration of ciprofloxacin and amoxycillin into the bronchial mucosa. *Thorax*. 1998 Sep;43(9):715-719.
24. Houghton G, Thorne P.S., Smith J., Templeton R., *et al.* The Pharmacokinetics of Intravenous Metronidazole (single and multiple dosing). 18^e congrès international et symposium de la Royal Society of Medicine.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Menon L., Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief Report: Sequential Intravenous/Oral Ciprofloxacin Compared with Intravenous Ceftazidime in the Treatment of Lower Respiratory Tract Infections. *Am J Med* 1989;87 (5a):119S-120S.
29. O'Donnell *et al.* Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2008 update – highlights for primary care. *Can Respir J* 2008; 15 (Suppl A):1A-8A.
30. 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.
31. Raoof S, Wollschager C, Khan FA. Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline. *Am J Med* 1987;84 (Suppl. 4A):115-118.
32. Ratcliffe NT, Smith JT. Effects of magnesium on the activity of 4-quinolone antibacterial agents. *J Pharm Pharmacol* 1983;35 (Suppl):61.
33. 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.
34. Schluter G. Toxicology of ciprofloxacin. Excerpta Medica, Amsterdam: In Neu HC, Weuta H (Eds) 1st International Ciprofloxacin Workshop, Leverkusen 1985, pp. 291-296, 1986.
35. Smith JT. The mode of action of 4-quinolones and possible mechanisms of resistance. *J Antimicrob Chemother* 1986 Nov;18 Suppl.:21-29.
36. Thorsteinsson SB., Bergan T., Johannesson G., Thorsteinsson HS, Rohwedder R. Tolerance of Ciprofloxacin at Injection Site, Systemic Safety and Effect of Electroencephalogram. *Chemotherapy* 1987;33:448-451.

37. 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.
38. 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.
39. Monographie de CIPRO[®], Bayer Inc. Date de révision : 24 mai 2017, numéro de contrôle 202151 et 11 décembre 2017, numéro de contrôle 208894.
40. Monographie de Ciprofloxacin pour perfusion intraveineuse, BP, Apotex Inc. Date de révision : 8 juillet 2019, numéro de contrôle de la présentation : 226595.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP
2 mg/mL dans du dextrose à 5 % injectable

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP sont associés à des effets secondaires invalidants et possiblement persistants tels que :
 - inflammation d'un tendon (tendinite) et rupture d'un tendon;
 - lésions aux nerfs (neuropathie périphérique);
 - troubles du cerveau, tels que :
 - convulsions;
 - dépression nerveuse;
 - confusion;
 - autres symptômes.
- Les antibiotiques de la famille des quinolones tels que CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP :
 - ont allongé les battements du cœur (allongement de l'intervalle QT);
 - 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 d'épilepsie et une dépression nerveuse (si vous souffrez d'un trouble du cerveau [p. ex., épilepsie] ou de la colonne vertébrale, dites-le à votre médecin);
 - peuvent causer des lésions hépatiques pouvant être mortelles.
- Pour plus d'information et pour connaître les autres symptômes :
 - voir la section « Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer... »;
 - voir la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP? ».

Adressez-vous à votre médecin pour savoir si CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP vous convient.

Pourquoi utilise-t-on CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP?

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP est utilisé pour le traitement de certains types d'infections bactériennes chez les patients de 18 ans et plus. Ce médicament doit être administré par un professionnel de la santé. Les antibiotiques comme CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter des infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux dès le début du traitement, vous devez suivre les directives du médecin à la lettre. Une mauvaise utilisation ou une utilisation prolongée de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP pourrait favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par ce médicament (résistance). Cela signifie que CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez jamais vos médicaments avec qui que ce soit.

Comment CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP agit-il?

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP est un antibiotique qui élimine les bactéries responsables de l'infection. Si votre état ne s'améliore pas ou s'aggrave pendant le traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, communiquez avec votre médecin.

Quels sont les ingrédients de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP?

Un millilitre de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP contient 2 mg de ciprofloxacine. Les autres ingrédients sont le dextrose monohydraté, une solution d'acide lactique, l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH et de l'eau pour injection.

Sous quelle forme se présente CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP?

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP est offert en mini-sacs prêts à l'emploi de 100 mL ou de 200 mL. Chaque millilitre contient 2 mg de ciprofloxacine.

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à l'un des ingrédients du médicament (voir « Quels sont les ingrédients de CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP? »);
- vous avez déjà eu une réaction sévère à l'un des ingrédients que contient le médicament ou à un antibiotique du groupe appelé « quinolones ». Si vous avez déjà fait des crises d'épilepsie, vous devez le dire à votre médecin avant de commencer à prendre ce médicament;
- vous prenez de la tizanidine pour le traitement de la spasticité, car les concentrations de tizanidine peuvent augmenter, ce qui pourrait aggraver les effets secondaires comme l'endormissement, la somnolence et la baisse de la pression;
- vous prenez de l'agomélatine^c, car les concentrations sériques d'agomélatine pourraient augmenter et provoquer d'autres effets indésirables, dont une toxicité hépatique.

c. Non commercialisée au Canada à l'heure actuelle.

Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de recevoir **CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP**. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des antécédents familiaux d'intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose-galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase, car CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP contient du sucrose;
- vous avez des antécédents de convulsions ou de crises d'épilepsie;
- vous avez un rythme cardiaque irrégulier (p. ex., allongement de l'intervalle QT);
- votre taux de potassium sanguin est faible;
- vous avez une atteinte ou une maladie hépatique ou rénale;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, vous allaitez ou avez l'intention de le faire;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez des 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;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie musculaire);
- vous avez un anévrisme de l'aorte, c'est-à-dire un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte;
- vous présentez ou un membre de votre famille présente une affection appelée maladie anévrismale, qui est un gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin;
- vous avez une dissection de l'aorte, c'est-à-dire une déchirure de la paroi de l'aorte;
- vous avez l'une des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou syndrome de Behçet;
- votre tension artérielle est élevée;
- vous faites de l'athérosclérose, c'est-à-dire un durcissement de vos vaisseaux sanguins.

Autres mises en garde

Pendant le traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP :

- Évitez de trop vous exposer au soleil ou à des sources artificielles d'éclairage ultraviolet (p. ex., lampes solaires).
 - En cas de coup de soleil ou d'éruptions cutanées, communiquez avec votre médecin.
- Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines si vous avez des étourdissements ou une sensation de tête légère.
- Perturbations de la glycémie :
 - Les médicaments comme CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de la glycémie chez les patients atteints de diabète. Des cas graves d'hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) ayant causé un coma ou la mort ont été observés lors de l'utilisation de médicaments comme CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP. Si vous êtes atteint de diabète, vérifiez souvent votre glycémie pendant le traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP.

- Les quinolones, ce qui comprend CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, ont été associées à une hypertrophie ou un « gonflement » de la paroi d'un gros vaisseau sanguin (anévrisme aortique ou anévrisme périphérique d'un gros vaisseau) et à une dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte).
 - Le risque que ces problèmes surviennent est plus élevé si :
 - vous êtes âgé;
 - vous ou un membre de votre famille avez déjà présenté une maladie anévrismale;
 - vous êtes atteint d'un anévrisme ou d'une dissection de l'aorte;
 - vous avez l'une des affections suivantes : syndrome de Marfan, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, artérite de Takayasu, artérite à cellules géantes ou syndrome de Behçet;
 - votre tension artérielle est élevée ou vous faites de l'athérosclérose.
 - Si vous ressentez une douleur sévère et soudaine à l'abdomen, à la poitrine ou au dos, une sensation pulsatile dans l'abdomen, des étourdissements ou une perte de connaissance, consultez immédiatement un médecin.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP :

- la théophylline ou la didanosine sous forme de comprimés tamponnés/à croquer ou de poudre à usage pédiatrique; **des réactions graves et mortelles ont été signalées chez des patients recevant de la ciprofloxacine, y compris CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, et de la théophylline;**
- les antiacides, les multivitamines et autres suppléments alimentaires contenant du magnésium, du calcium, de l'aluminium, du fer ou du zinc (*voir* « Comment prendre CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP? »);
- les antidiabétiques (p. ex., le glyburide, le glibenclamide, le glimépiride, l'insuline), car l'association de la ciprofloxacine à ces médicaments peut causer une baisse du taux de sucre dans le sang;
- 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 pour le cœur appelés « antiarythmiques » (p. ex., la quinidine, le procainamide, l'amiodarone, le sotalol);
- les aliments enrichis de calcium et les produits laitiers;
 - d'autres médicaments, dont :
 - les anticoagulants oraux (comme la warfarine et l'acénocoumarol);
 - la phénytoïne, la duloxétine, les méthylxanthines, la caféine, le sevelamer;
 - le sucralfate, la clozapine, le ropinirole, la lidocaïne, le sildénafil, la pentoxifylline, le probénécide;

- le méthotrexate, le métoclopramide, la cyclosporine, le carbonate de lanthane et le zolpidem.

Comment prendre CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP?

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP ne peut être prescrit que par un médecin titulaire d'un permis d'exercice. Votre médecin vous a prescrit CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP à vous seulement. Votre professionnel de la santé vous administrera CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP en vous l'injectant dans une veine.

Dose habituelle

CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP vous sera administré conformément aux instructions de votre médecin, pendant 7 à 14 jours selon le type d'infection.

Si vous cessez de prendre l'antibiotique trop tôt, votre infection pourrait ne pas être guérie.

Les présents renseignements 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 USP, communiquez sans tarder avec votre médecin ou le centre antipoison régional, ou rendez-vous au service des urgences d'un hôpital, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP?

Comme tous les médicaments, CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP peut produire des effets secondaires, mais ces derniers ne touchent pas nécessairement tous les patients. Pendant votre traitement par CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP est généralement bien toléré. Les effets secondaires les plus courants, qui sont habituellement légers, comprennent les nausées et la diarrhée. Les antibiotiques de la classe des quinolones peuvent aussi causer des vomissements, des éruptions cutanées et des douleurs ou des malaises abdominaux. Si ces symptômes persistent, communiquez avec un professionnel de la santé. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou si votre état s'aggrave ou ne s'améliore pas :

- communiquez avec un professionnel de la santé;
- consultez la section « Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer... ».

Cessez de prendre CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP et communiquez avec votre médecin si :

- vous présentez des symptômes de réaction allergique, tels que :
 - éruptions cutanées, urticaire, 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;
- vous présentez une réaction cutanée évoquant un coup de soleil après une exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets;
- vous présentez des douleurs à un tendon ou encore un gonflement ou une rupture d'un tendon :
 - prenez du repos;
 - évitez l'exercice physique;
- vous présentez une neuropathie (lésions aux nerfs), dont les symptômes sont :
 - douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement ou faiblesse;
- vous avez une diarrhée sévère (selles contenant du sang ou très liquides), 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.
- 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 possibles :

- changement ou détérioration de la vision : consultez immédiatement un médecin ou un spécialiste de la vue;
- nausées, étourdissements, démarche instable;
- gaz, crampes, malaise général;
- perte de l'audition, troubles de l'odorat et du goût, perte d'appétit;
- migraine, transpiration;
- douleur/réaction au point d'injection;
- 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 CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP dans ce cas.

Les effets secondaires qui disparaissent spontanément comprennent :

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

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

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

- cesser de prendre CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP;
- consulter votre médecin immédiatement.

Si l'un ou l'autre de ces effets vous incommodent sévèrement, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	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 			✓
Troubles du système nerveux central : <ul style="list-style-type: none"> • crises d'épilepsie/convulsions 			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<ul style="list-style-type: none"> • confusion • tremblements • hallucinations • dépression • pensées suicidaires ou réactions psychotiques 			
Réaction de photosensibilité : sensibilité à la lumière, ampoules cutanées			✓
Douleur à un tendon, inflammation ou rupture d'un tendon			✓
Hausse du taux de sucre dans le sang : <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 mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	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 sévère (colite à <i>Clostridium difficile</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée avec selles contenant du sang ou très liquides • douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac • sang/mucus dans les selles 			✓
Trouble nerveux (neuropathie) : douleur, sensation de brûlure, picotements, engourdissement, faiblesse			✓
Trouble du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urines foncées, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, selles claires		✓	

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Trouble du cœur (allongement de l'intervalle QT) : battements de cœur irréguliers		✓	
Problèmes de santé mentale : anxiété, confusion, dépression, agitation ou nervosité, pensées ou gestes suicidaires, hallucinations, incapacité de penser clairement ou de se concentrer, perte de mémoire, paranoïa ou perte de contact avec la réalité		✓	
Troubles neurologiques : crises convulsives (convulsions), tremblements			✓
Hausse de la pression à l'intérieur de votre crâne : vision double ou trouble, maux de tête, nausées		✓	
Anévrisme de l'aorte (gonflement anormal de la paroi d'un gros vaisseau sanguin appelé aorte) / dissection de l'aorte (déchirure de la paroi de l'aorte) : étourdissements, perte de connaissance, sensation pulsatile dans l'abdomen, douleur			✓

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
sévère et soudaine à l'abdomen, à la poitrine ou au dos			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- 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 savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

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

Protéger de la lumière, de la chaleur excessive et du gel. Conserver entre 20 et 25 °C. Administrer sans tarder une fois l'emballage ouvert. Usage unique; jeter toute portion inutilisée.

Comme dans le cas de tous les médicaments administrés par voie parentérale, il faut, si la nature de la solution et du contenant le permet, examiner les solutions intraveineuses avant l'administration afin de s'assurer de leur transparence et de déceler tout changement de couleur ou la présence de particules, de fuites ou d'un précipité.

Pour en savoir plus sur CIPROFLOXACINE INJECTABLE USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site du fabricant www.pfizer.ca, ou encore, en composant le **1-800-463-6001**.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Dernière révision : 25 septembre 2019