

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ CIPROFLOXACIN

Chlorhydrate de Ciprofloxacine
Solution Ophtalmique
(0,3% ciprofloxacine)

Agent Antibactérien

Sandoz Canada Inc.
145 Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de révision: 5 juillet 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 195383

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Sandoz Ciprofloxacine
Chlorhydrate de Ciprofloxacine
Solution Ophtalmique (0,3% ciprofloxacine)

MODE D'ACTION & PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'action bactéricide de la ciprofloxacine résulte de l'inhibition de l'enzyme ADN gyrase, qui est nécessaire à la synthèse de l'ADN bactérien.

Pharmacocinétique

Après l'application topique, la solution ophtalmique de ciprofloxacine passe dans la circulation générale. La concentration plasmatique de ciprofloxacine tend vers l'état d'équilibre à la fin de la journée d'administration. La concentration plasmatique de ciprofloxacine pour un schéma de traitement ophtalmique courant se situe entre une valeur non mesurable et 4,7 ng/mL; dans la majorité des cas, elle se situe entre 1,5 et 2,5 ng/mL. Après la prise orale d'un seul comprimé de 250 mg de ciprofloxacine, la concentration sérique maximale est voisine de 1200 ng/mL.

INDICATIONS

La solution ophtalmique Sandoz Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) est indiquée pour le traitement des infections suivantes de l'oeil et de ses annexes, lorsque ces infections sont causées par des souches sensibles des bactéries indiquées.

Ulères cornéens: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pneumoniae.*

Conjonctivite: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus (groupe Viridans), Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae.*

Enfants (moins de 1 an) : L'innocuité et l'efficacité de de la solution ophtalmique de ciprofloxacine chez les enfants âgés de moins d'un an n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Antécédents d'hypersensibilité à la ciprofloxacine, à d'autres quinolones, y compris l'acide nalidixique, à un constituant du médicament ou à un composant du contenant. Pour une liste complète, voir RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition et forme posologique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

NE SONT PAS DESTINÉS À L'INJECTION DANS L'OEIL. POUR L'UTILISATION TOPIQUE OCULAIRE SEULEMENT.

Généralités

Comme avec les autres préparations antibactériennes, l'emploi prolongé de Sandoz Ciprofloxacine peut engendrer une prolifération de micro-organismes non sensibles, y compris les champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être instauré. Si un examen plus approfondi s'avère nécessaire, selon l'évaluation clinique, des appareils de grossissement, comme une lampe à fente et, au besoin, la coloration à la fluorescéine peuvent être employés.

On a signalé des cas de réaction d'hypersensibilité grave, occasionnellement fatale (réactions anaphylactiques) chez des patients traités par des quinolones administrées par voie générale, parfois dès la première dose. Certaines réactions s'accompagnaient d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de conscience, de picotements, d'un œdème du pharynx ou du visage, de dyspnée, d'urticaire et de démangeaisons. Quelques-uns seulement de ces patients avaient des antécédents des réactions d'hypersensibilité. Les réactions anaphylactiques peuvent nécessiter l'utilisation d'épinéphrine (adrénaline) et d'autres mesures d'urgence. Le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu dès les premiers signes d'hypersensibilité ou d'allergie, et il faut surveiller le patient jusqu'à ce que le risque d'anaphylaxie soit écarté.

On a signalé, chez des patients recevant par la voie générale de la ciprofloxacine avec d'autres médicaments, de rares cas (moins d'un par million d'ordonnances) de réaction d'hypersensibilité sévère caractérisée par une éruption cutanée, de la fièvre, une éosinophilie, un ictère et une nécrose hépatique à l'issue fatale. Un rapport signale un cas d'anaphylaxie lors d'un traitement par la ciprofloxacine topique en concomitance avec plusieurs autres antibiotiques et médicaments. On ne peut exclure la possibilité que ces réactions soient reliées à la ciprofloxacine. Un traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu au premier signe d'éruption cutanée ou de réaction d'hypersensibilité.

Il peut se produire une inflammation et une rupture de tendons lors des traitements généraux par des fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, en particulier chez les patients âgés et chez les patients traités en même temps par des corticostéroïdes. Le traitement par Sandoz Ciprofloxacine doit alors être interrompu au premier signe d'inflammation des tendons.

Un flou visuel ou d'autres troubles visuels momentanés après l'administration du médicament peuvent réduire la capacité du patient à conduire un véhicule ou d'opérer des machines. Si cela se produit, le patient doit attendre que sa vision soit redevenue normale avant de conduire un véhicule ou d'opérer une machine.

Usage ophtalmique

Lors d'études cliniques portant sur des patients souffrant d'un ulcère de la cornée d'origine bactérienne, on a constaté la présence d'un précipité cristallin blanc à la surface de la lésion cornéenne chez 29 (18,8 %) des 154 patients ayant reçu la solution ophtalmique de ciprofloxacine. Le précipité est apparu sur une période allant de 24 heures à 7 jours après le début du traitement. Chez 16 sujets ayant reçu la solution ophtalmique de ciprofloxacine, le précipité a

disparu après 1 à 8 jours (chez 7 d'entre eux après 24 à 72 heures); chez 4 sujets, la disparition du précipité a été constatée après 10 à 13 jours. Chez l'un des patients, le précipité a été chassé par irrigation tout de suite après son apparition. Chez six patients, le nombre exact de jours précédant la disparition du précipité n'est pas connu, mais les examens de suivi 18 à 44 jours suivant l'apparition du précipité ont permis de constater sa disparition totale. Il n'a pas été possible d'obtenir de résultats pour deux des patients de l'étude. La présence du précipité blanc n'a pas empêché la poursuite du traitement par la solution ophtalmique de ciprofloxacine et n'a pas non plus eu d'effets négatifs sur l'évolution clinique de l'ulcère ni sur l'acuité visuelle. Il existe dans la littérature médicale un rapport concernant un seul cas de précipité dense associé à l'utilisation de ciprofloxacine faisant apparemment obstacle à la réépithélialisation.

Le port de lentilles cornéennes est déconseillé durant le traitement d'une infection oculaire. On doit donc recommander aux patients de ne pas porter de lentilles cornéennes pendant le traitement par Sandoz Ciprofloxacine.

La solution de Sandoz Ciprofloxacine contient un agent de conservation, le chlorure de benzalkonium, qui peut causer de l'irritation oculaire et qui est connu pour se fixer aux lentilles cornéennes souples et les décolorer. Éviter le contact de la solution ophtalmique de ciprofloxacine avec les lentilles cornéennes souples. Rappeler aux patients autorisés à porter leur lentilles cornéennes qu'ils doivent enlever leurs lentilles avant l'instillation de la solution ophtalmique de ciprofloxacine et qu'ils doivent attendre 15 minutes au moins avant de les remettre.

Les schémas posologiques ophtalmiques impliquant la solution de ciprofloxacine à 0,3% n'ont pas été étudiés.

Chez les patients présentant un ulcère stromal étendu (> 4 mm) ou profond, le taux de réussite clinique était plus faible, tant pour le traitement à la ciprofloxacine que le traitement standard (antibiotiques fortifiés).

Fonction sexuelle/Reproduction

Aucune étude n'a été menée chez l'humain pour évaluer l'effet de l'administration topique de ciprofloxacine sur la fertilité. Des études de l'effet de l'exposition générale à la ciprofloxacine ont été effectuées chez le rat et la souris à des doses pouvant atteindre 6 fois la dose quotidienne usuelle chez l'humain et n'ont révélé aucun signe de réduction de la fertilité.

Populations particulières

Femmes enceintes : La solution ophtalmique de ciprofloxacine n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Par conséquent, la solution ophtalmique ne devrait être utilisée chez les femmes enceintes que si, de l'avis du médecin, les avantages l'emportent clairement sur les risques éventuels inconnus.

Des études de reproduction sous exposition générale à la ciprofloxacine chez le rat et la souris recevant jusqu'à six fois la dose usuelle chez un sujet humain n'ont mis en évidence aucun effet néfaste sur les fœtus qui soit relié à la ciprofloxacine. Chez le lapin, la ciprofloxacine par voie orale (30 et 100 mg/kg) a provoqué, comme le font la plupart des antimicrobiens, des dérangements gastro-intestinaux entraînant une perte de poids chez les mères et une incidence

élevée d'avortements. Aucun effet tératogène n'a été noté à ces doses. L'administration intraveineuse de doses allant jusqu'à 20 mg/kg n'a engendré ni toxicité chez les mères, ni embryotoxicité, ni tératogénicité.

Femmes allaitantes : On ignore si la solution ophtalmique de ciprofloxacine en application topique est excrétée dans le lait maternel. Toutefois, on sait que la ciprofloxacine administrée par voie orale est excrétée dans le lait des rates allaitantes et que d'autres médicaments de cette catégorie sont excrétés dans le lait humain. Par conséquent, étant donné la possibilité de réactions graves des nourrissons à la ciprofloxacine, la décision d'interrompre l'allaitement ou de cesser le traitement doit être prise en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Usage pédiatrique : L'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique de ciprofloxacine chez les enfants de moins d'un an n'ont pas été établies.

La solution a été utilisée pour traiter la conjonctivite chez 123 enfants âgés d'un an à douze ans. Aucun événement indésirable grave n'a été signalé chez ces patients.

On a montré que, administrés par voie orale, la ciprofloxacine et d'autres médicaments apparentés aux quinolones provoquent une arthropathie chez les animaux immatures de la plupart des espèces testées. Toutefois, l'administration oculaire topique de la ciprofloxacine à des animaux immatures (chiens Beagle) n'a provoqué aucune arthropathie et rien ne permet de penser que la forme pharmaceutique ophtalmique puisse avoir un effet sur les articulations portantes.

Chez 634 enfants recevant de la ciprofloxacine orale, la surveillance clinique et radiologique n'a révélé aucune toxicité pour le squelette qui puisse être considérée comme reliée à la quinolone. Par contre, on a signalé chez des enfants un petit nombre de cas d'arthralgie associés à un traitement oral par la ciprofloxacine. L'arthralgie disparaissait à l'arrêt du médicament oral.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament lors des études cliniques

Lors des études cliniques, les événements indésirables reliés au traitement par la solution ophtalmique de ciprofloxacine se sont avérés légers, peu fréquents et de nature bénigne, ne nécessitant pas l'arrêt prématuré du traitement.

Les événements indésirables le plus souvent signalés, considérés comme reliés ou possiblement reliés à la solution ophtalmique de ciprofloxacine, étaient les suivants : sensations désagréables passagères, par exemple de piquûre, de brûlure ou d'irritation (8,6 %), goût perceptible (4,5 %), sensation de corps étranger (1,8 %), démangeaisons (1,2 %). Les événements médicaux reliés ou possiblement reliés au traitement, de fréquence comprise entre 0,5 et 1 %, étaient les suivants : encroûtement du bord des paupières, formation de cristaux/squames sur les paupières, érythème/rougeur, sécheresse, écoulement, coloration de la cornée, kératopathie/ kératite, hyperémie/ congestion et larmolement.

Lors d'études cliniques concernant 154 sujets traités pour ulcère de la cornée d'origine bactérienne, l'événement indésirable le plus souvent signalé, relié ou possiblement relié au

traitement, était la formation d'un précipité cristallin blanc, observée chez 29 sujets (18,8 %). Le précipité n'a nécessité aucun traitement auxiliaire et a disparu spontanément avec la poursuite du traitement par la ciprofloxacine.

Parmi d'autres événements plus rares, reliés ou possiblement reliés à la solution ophtalmique de ciprofloxacine, on peut citer : congestion oculaire, photophobie, douleur, baisse de vision, chémosis, infiltrat cornéen, inflammation, vision floue, toxicité cornéenne, allergie, intolérance, œdème des paupières, sensation de lourdeur, œdème, réaction conjonctivale, sensation d'engourdissement, conjonctivite, érosion épithéliale ponctuée, infiltrat aggravé et céphalée.

Réactions indésirables au médicament après la commercialisation

Les réactions indésirables additionnelles suivantes à la solution ophtalmique de ciprofloxacine ont été observées lors d'essais cliniques subséquents :

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : douleur à l'oreille;

Troubles oculaires : asthénopie, œdème conjonctival, défaut de l'épithélium cornéen, diplopie, exfoliation des paupières, orgelet, hypoesthésie oculaire, kératite ponctuée, taches cornéennes par un colorant vital;

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, diarrhée;

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : hypersécrétion des sinus paranasaux, rhinite.

Les réactions indésirables additionnelles suivantes à la solution ophtalmique de ciprofloxacine ont été signalées spontanément. Il est impossible d'évaluer de manière fiable les fréquences de ces réactions étant donné qu'il s'agit de déclarations volontaires dans une population de taille incertaine :

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : trouble de tendons

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude d'interaction spécifique n'a été faite avec la solution ophtalmique de ciprofloxacine. On a toutefois montré que l'administration générale de certaines quinolones élevait la concentration plasmatique de la théophylline, interférait avec le métabolisme de la caféine, accentuait les effets des anticoagulants oraux, de la warfarine et de ses dérivés, et s'accompagnait d'augmentations momentanées de la créatinine sérique chez les patients recevant en même temps de la cyclosporine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On considère qu'un surdosage topique de la solution ophtalmique de ciprofloxacine est fort improbable. Arrêter le traitement si on soupçonne une utilisation excessive ou prolongée du médicament. En cas de surdosage topique, on peut chasser le médicament en rinçant abondamment les yeux avec de l'eau tiède du robinet. L'ingestion accidentelle du contenu d'une bouteille (format 5 mL) représenterait, au maximum, l'ingestion de 15 mg de ciprofloxacine.

Pour la conduite à tenir en cas de surdosage soupçonné, contacter le centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Conjonctivite

Adultes et enfants de plus d'un an : Instiller chez le patient éveillé une ou deux gouttes de solution ophtalmique de Sandoz Ciprofloxacin (chlorhydrate de ciprofloxacin) dans le sac conjonctival toutes les deux heures pendant deux jours, puis deux gouttes toutes les quatre heures pendant cinq jours.

Ulcère cornéen

Adultes et enfants de plus de douze ans : Instiller deux gouttes de solution ophtalmique de Sandoz Ciprofloxacin dans l'œil affecté toutes les 15 minutes pendant les six premières heures, puis deux gouttes toutes les 30 minutes pendant le reste du premier jour. Le deuxième jour, instiller deux gouttes dans l'œil affecté toutes les heures. Du troisième au quatorzième jour, mettre deux gouttes dans l'œil affecté toutes les quatre heures. Si la réépithélisation de la cornée ne s'est pas produite après 14 jours, le médecin traitant doit décider s'il y a lieu de continuer le schéma d'administration.

Instructions spéciales

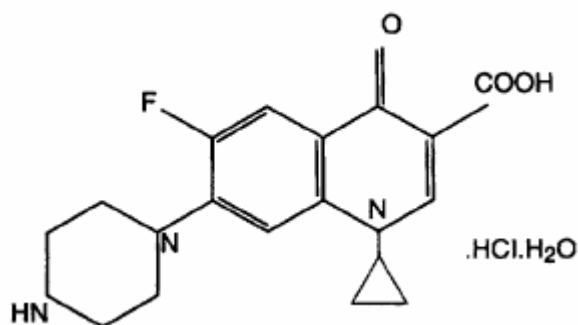
Le patient doit être averti qu'il doit éviter de contaminer l'extrémité du compte-gouttes.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Formule chimique

Substance médicamenteuse: Chlorhydrate de ciprofloxacine

Formule développée:



Formule moléculaire : C₁₇H₁₈FN₃O₃.HCl.H₂O ;

Masse moléculaire: 385,8 g/mol

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

Description: La ciprofloxacine est une substance cristalline de couleur jaune pâle à jaune clair. Elle est aisément hydrosoluble et le pH du collyre à 2,5 % est d'environ 4.

Composition

Chaque mL de la solution ophtalmique de Sandoz Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) contient:

Principe actif: 3,5 mg de chlorhydrate de ciprofloxacine correspondant à 3 mg de ciprofloxacine base.

Agent de conservation: chlorure de benzalkonium à 0,006 % p/v.

Ingrédients non médicinaux: acétate sodique, acide acétique, mannitol, édétate disodique, acide chlorhydrique et (ou) hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

FORME POSOLOGIQUE

La solution ophtalmique de Sandoz Ciprofloxacine (chlorhydrate de ciprofloxacine) est offerte en distributeurs de plastique Drop-Tainer de 5 mL.

Entreposage

Conserver le produit dans sa boîte à la température ambiante (2 °C à 30 °C). Le ranger hors de la vue et de la portée des enfants.

MICROBIOLOGIE

La ciprofloxacine possède une activité *in vitro* contre les micro-organismes à Gram positif et à Gram négatif. Son action bactéricide résulte d'une interférence avec l'ADN gyrase, enzyme nécessaire à la synthèse de l'ADN bactérien. Le tableau 1 décrit l'activité *in vitro* de la ciprofloxacine contre diverses souches de micro-organismes.

En général, la concentration minimale bactéricide (CMB) ne dépasse pas 2 fois la concentration minimale inhibitrice (CMI). La résistance à la ciprofloxacine *in vitro* se développe lentement (mutation en plusieurs étapes). Aucune résistance rapide en une seule étape n'a été observée.

On n'a été observé aucune résistance croisée avec d'autres quinolones. Toutefois, les micro-organismes résistants à des antimicrobiens ayant d'autres mécanismes d'action (p. ex., les bêta-lactamines et les aminosides) peuvent être sensibles à la ciprofloxacine. Réciproquement, les micro-organismes résistants à la ciprofloxacine peuvent être sensibles à des antimicrobiens ayant d'autres mécanismes d'action.

Tableau 1: CMI₉₀ relatives à des pathogènes oculaires potentiels

	#Souches	CMI ₉₀ (mcg/mL)	Écart CMI (mcg/mL)
A. Aérobies à Gram positif			
<i>Staphylococcus aureus</i>	397	0,5	0,25 – 4,0
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méthicilline)	287	0,5	0,5
<i>S. aureus</i> (résistant à la méthicilline)	339	0,25	0,25 – 4,0
<i>S. epidermidis</i>	136	0,25	0,25 – 2,0
Autres staphylocoques à coagulase nég.	432	0,25	0,25 – 1,0
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	331	1,0	1,0 – 2,0
<i>S. pyogenes</i>	215	0,25	0,25 – 2,0
<i>Streptococcus</i> , groupe <i>Viridans</i>	87	2,0	2,0 – 4,0
Esp. <i>Enterococcus</i>	580	0,06	0,06 – 8,0
Esp. <i>Corynebacterium</i> (incluant JK)	52	0,5	0,5 – 1,0
B. Aérobies à Gram négatif			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	335	0,004	≤0,002 – 0,06
<i>N. meningitidis</i>	215	≤0,06	0,008 – 0,06
<i>Haemophilus influenzae</i>	717	≤0,06	0,00 – 0,03
<i>Moraxella (Branhamella) catarrhalis</i>	246	≤0,06	0,015 – 0,5
Esp. <i>Acinetobacter</i>	279	1,0	0,5 – 2,0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	801	≤1,0	0,012 – 1,0
<i>Ps. aeruginosa</i> (résistant à la gentamicine)	11	4,0	4,0

	#Souches	CMI ₉₀ (mcg/mL)	Écart CMI (mcg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	634	≤0,25	≤0,004 – 0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	376	0,125	0,015 – 0,5
<i>Proteus mirabilis</i>	464	0,125	0,015 – 0,25
<i>Serratia marcescens</i>	238	1,0	0,125 – 0,8
C. Anaérobies			
Esp. <i>Bacteroides</i>	365	16,0	0,015 – 32,0
Esp. <i>Clostridium</i> (pas <i>C. difficile</i>)	156	8,0	0,5 – 32,0
Esp. <i>Peptostreptococcus</i>	30	4,0	2,0 – 4,0
D. Esp. <i>Chlamydia</i>	68	2,0	1,0 – 2,0

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

Après une application topique de ciprofloxacine à 0,3%, (1 goutte toutes les 30 minutes, pour un total de 6 doses), la concentration de ciprofloxacine dans l'humeur aqueuse des yeux de lapins était de 4,8 mcg/mL avec épithélium cornéen intact et de 12,9 mcg/mL après débridement.

Pharmacologie chez l'humain

Après l'application topique, la solution ophtalmique de ciprofloxacine passe dans la circulation générale et la concentration plasmatique tend vers un état d'équilibre à la fin de la journée d'administration. La concentration plasmatique de ciprofloxacine après un traitement ophtalmique courant se situe entre une valeur non mesurable et 4,7 ng/mL; dans la majorité des cas, elle se situe entre 1,5 et 2,5 ng/mL. Après la prise orale d'un seul comprimé de 250 mg de ciprofloxacine, la concentration sérique maximale est voisine de 1200 ng/mL.

TOXICOLOGIE

Il a été démontré que la ciprofloxacine administrée par voie orale provoquait une arthropathie chez les animaux immatures de la plupart des espèces animales testées. Toutefois, lors d'une étude d'une durée d'un mois, l'administration oculaire topique d'une solution de chlorhydrate de ciprofloxacine à 0,3 % ou à 0,75 % quatre fois par jour à des chiens Beagle immatures ne s'est traduite par aucune lésion articulaire. Selon des études de toxicologie oculaire portant sur des lapins, les effets oculaires produits par une exposition oculaire topique exagérée à une solution ou à un onguent de chlorhydrate de ciprofloxacine à 0,3 %, 0,75 % ou 1,5 % étaient minimes et passagers, limités à la conjonctive et comparables, en général, à ceux observés dans les groupes témoins non traités ou traités par l'excipient. Lors d'une étude d'un mois de l'irritation oculaire subchronique causée par l'administration topique d'une solution ou d'un onguent ophtalmique de chlorhydrate de ciprofloxacine (de 0,3 % à 1,5 %), on n'a noté chez les lapins, ni potentiel d'irritation oculaire cumulée, ni toxicité apparente, oculaire ou générale.

On a évalué le potentiel cataractogène de la ciprofloxacine orale chez les rats. Les résultats indiquent que la ciprofloxacine n'est pas co-cataractogène. Les données d'une étude de la

ciprofloxacine administrée par voie intraveineuse à des singes Rhésus à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg pendant six mois, ne montrent aucun signe de changement de la transparence du cristallin qui serait dû à l'administration de ciprofloxacine.

Mutagenèse

Huit tests *in vitro* portaient sur l'activité mutagène de la ciprofloxacine. Voici les résultats :

Test *Salmonella*/microsomes (négatif)

Test de réparation de l'ADN d'*E. coli* (négatif)

Analyse des mutations du lymphome de la souris (positif)

Test HGPRT sur la cellule V79 du hamster chinois (négatif)

Test de transformation cellulaire de l'embryon de hamster syrien (négatif)

Test de mutation ponctuelle sur *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)

Test de conversion génique et de croisement mitotique sur *Saccharomyces cerevisiae* (négatif)

Test de réparation de l'ADN de l'hépatocyte de rat (positif)

Deux des huit tests étaient positifs *in vitro*, mais les résultats des trois tests suivants étaient négatifs *in vivo* :

Test de réparation de l'ADN de l'hépatocyte de rat

Test du micronoyau (souris)

Test de létalité dominante (souris)

Carcinogénèse

On a procédé à des études de carcinogénicité de longue durée chez des souris et des rats.

L'administration par voie orale de ciprofloxacine pendant deux ans n'a produit aucun signe d'effets carcinogènes ou tumorigènes chez les animaux de ces espèces.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bioliterature, Inc. Ciprofloxacin product information monograph – compendium of preclinical and clinical data. Marcel Dekker, Inc., New York. 1988.
2. Kanellopoulos AJ, Miller F, Wittpen JR. Deposition of topical ciprofloxacin to prevent reepithelization of a corneal defect. *Am J Ophthalmol* 1994; 117:258-259.
3. Leibowitz HM. Antibacterial effectiveness of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution in the treatment of bacterial conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:29S-33S.
4. Leiiowitz HM. Clinical evaluation of ciprofloxacin 0.3% ophthalmic solution for the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:34S-47S.
5. Lorian V. Antibiotics in laboratory medicine. 3rd Ed. Williams and Wilkins, Baltimore. 1991.
6. O'Brien TP, Sawusch MR, Dick JD, Gottsch JD. Topical ciprofloxacin treatment of *Pseudomonas* keratitis in rabbits. *Arch Ophthalmol* 1988, 106:1444.
7. Reidy JJ, Hobden JA, Hill JM, Forman K and O'Callaghan RJ. The efficacy of topical ciprofloxacin and norfloxacin in the treatment of experimental *Pseudomonas* keratitis. *Cornea* 1991; 10:25.
8. Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, Tschaeppler H, Vock P. Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three month course of ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:723-729.
9. Smith BR. National co-operative study of ciprofloxacin susceptibility in the United States. *Curr Ther Res* 1990; 47:962-970.
10. Wolfson JS and Hooper DC. Quinolone antimicrobial agents. American Society for Microbiology, Washington, DC. 1989.
11. Monographie de produit ^{Pr}CILOXAN[®] - Alcon Canada Inc., Date de révision: 16 février 2016, Numéro de contrôle de la présentation: 190311.