



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

13 MAI 2020

ciprofloxacin
**CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 200 mg / 100mL et 400 mg / 200mL,
solution pour perfusion**

Modifications de l'AMM

► L'essentiel

Avis favorable au maintien du remboursement dans les indications de l'AMM.

01 CONTEXTE

Il s'agit de modifications du RCP des spécialités CIPROFLOXACINE MYLAN 200 mg / 100 mL et CIPROFLOXACINE 400 mg / 200 mL (CIFLOX), afin d'être harmonisées avec le produit de référence dont l'AMM a été rectifiée le 6 décembre 2019. Ces modifications font suite à une procédure de pharmacovigilance ayant mené à l'examen de l'impact des effets indésirables connus, de longue durée, invalidants et potentiellement irréversibles, sur le rapport bénéfice / risque des quinolones et fluoroquinolones à usage systémique et pour inhalation. Cela a conclu à la nécessité de prendre des mesures de minimisation des risques et de mettre à jour les sections 4.1, 4.2, 4.4 et 4.8 des RCP et des notices patients.

02 MODIFICATIONS APPORTEES (CF. ANNEXE)

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ▀ « 4.1. Indications thérapeutiques »
- ▀ « 4.2. Posologie et mode d'administration »
- ▀ « 4.3. Contre-indications »
- ▀ « 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »
- ▀ « 4.8. Effets indésirables »

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

03 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

La Commission prend acte de ces modifications qui ne sont pas de nature à modifier les conclusions précédentes (avis du 2004)

04 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption : 13 mai 2020
Présentations concernées	<u>CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 200 mg / 100 mL, solution pour perfusion</u> 1 boîte de 10 poches (PVC) de 100 ml (CIP : 34009 563 968 1 8) <u>CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 400 mg / 200 mL, solution pour perfusion</u> 1 boîte de 10 poches (PVC) de 200 ml (CIP : 34009 564 211 1 4)
Demandeur	MYLAN S.A.S
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 04/07/2002 (dosage 200 mg/100ml) et 23/09/2002 (dosage 400 mg/200ml) Derniers rectificatifs AMM : 03/03/2020
Code ATC	J01M02

ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DES MODIFICATIONS DU RCP DE CIPROFLOXACINE MYLAN

Ancien RCP avant le 6 décembre 2019	Nouveau RCP en vigueur depuis le 6 décembre 2019	JUSTIFICATION
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] Chez l'adulte • Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif ○ exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive ○ infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie ○ pneumonie • Otites moyennes chroniques purulentes • Exacerbation aiguë de sinusite chronique, en particulier due à des bactéries à Gram négatif • Infections urinaires • Infections de l'appareil génital ○ Orchi-épididymite y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles ○ Infections gynécologiques hautes y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles Lorsque les infections de l'appareil génital citées ci-dessus sont suspectées ou confirmées à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, il est particulièrement important de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale de cette bactérie à la	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques [...] Chez l'adulte • Infections des voies respiratoires basses dues à des bactéries à Gram négatif ○ exacerbations de broncho-pneumopathie chronique obstructive. <u>Dans l'exacerbation de broncho-pneumopathie chronique obstructive, CIPROFLOXACINE MYLAN PHARMA 200 mg/100 ml [400 mg/200 ml] solution pour perfusion doit être utilisé uniquement lorsque les antibiotiques habituellement recommandés pour le traitement de ces infections sont jugés inappropriés.</u> ○ infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose ou de bronchectasie ○ pneumonies • Otites moyennes chroniques purulentes • Exacerbations aiguës de sinusite chronique, en particulier dues à des bactéries à Gram négatif • Infections urinaires ○ <u>Pyélonéphrite aiguë</u> ○ <u>Pyélonéphrite compliquée</u> ○ <u>Prostatite bactérienne</u> • Infections de l'appareil génital ○ Orchi-épididymite, y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles ○ Infections gynécologiques hautes, y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles Lorsque les infections de l'appareil génital citées ci-dessus sont suspectées ou confirmées à <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, il est particulièrement important de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale de cette bactérie à la	La section 4.1 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX

ciprofloxacine et de confirmer sa sensibilité à l'antibiotique par des tests microbiologiques. • Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur) • Infections intra-abdominales • Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif • Otites malignes externes • Infections ostéoarticulaires • Traitement des infections chez les patients neutropéniques • Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques • Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif). <u>Chez l'enfant et l'adolescent</u> • Infections broncho-pulmonaires en cas de mucoviscidose dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite • Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif) La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire. Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1).	ciprofloxacine et de confirmer sa sensibilité à l'antibiotique par des tests microbiologiques. • Infections gastro-intestinales (par ex. diarrhée du voyageur) • Infections intra-abdominales • Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif • Otites malignes externes • Infections ostéoarticulaires • Traitement des infections chez les patients neutropéniques • Prophylaxie anti-infectieuse chez les patients neutropéniques • Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif). <u>La ciprofloxacine peut être utilisée pour le traitement des patients neutropéniques fébriles dont l'origine est bactérienne est suspectée.</u> <u>Chez l'enfant et l'adolescent</u> • Infections broncho-pulmonaires <u>chez les patients atteints en cas</u> de mucoviscidose dues à <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite <u>aiguë</u> • Maladie du charbon (prophylaxie après exposition et traitement curatif) La ciprofloxacine peut également être utilisée pour traiter des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent, si nécessaire. Le traitement devra être exclusivement instauré par des médecins expérimentés dans le traitement de la mucoviscidose et/ou des infections sévères de l'enfant et de l'adolescent (voir rubriques 4.4 et 5.1).													
4. DONNEES CLINIQUES 4.2. Posologie et mode d'administration [...] Adultes <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indications</th> <th>[...]</th> <th>Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Indications	[...]	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)	[...]			4. DONNEES CLINIQUES 4.2. Posologie et mode d'administration [...] <u>Chez l'Adultes</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Indications</th> <th>[...]</th> <th>Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[...]</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Indications	[...]	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)	[...]			La section 4.2 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX
Indications	[...]	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)												
[...]														
Indications	[...]	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)												
[...]														

Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Pyélonéphrites compliquées ou non compliquées			Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Pyélonéphrites <u>aiguës ou compliquées</u> ou non compliquées		
	Prostatites				Prostatites <u>bactériennes</u>		
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes			Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes <u>y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles</u>		
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	[...]			Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	[...]		
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif		5-14 jours		Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif		5- <u>à</u> 14 jours
Infections de la peau et des parties molles				Infections de la peau et des parties molles	<u>dues à des bactéries à Gram négatif</u>		
[...]				[...]			

Population pédiatrique

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
[...]		
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrite	6 mg/kg 3 fois/jour à 10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 21 jours
[...]		

[...]

Insuffisance rénale et hépatique

[...]

Mode d'administration

[...]

La ciprofloxacine doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est 60 minutes.

Infections urinaires (voir rubrique 4.4)	Pyélonéphrites <u>aiguës ou compliquées</u> ou non compliquées		
	Prostatites <u>bactériennes</u>		
Infections de l'appareil génital	Orchi-épididymites et infections gynécologiques hautes <u>y compris les infections dues à des souches de <i>Neisseria gonorrhoeae</i> sensibles</u>		
Infections gastro-intestinales et infections intra-abdominales	[...]		
	Infections intra-abdominales dues à des bactéries à Gram négatif		5- <u>à</u> 14 jours
Infections de la peau et des parties molles	<u>dues à des bactéries à Gram négatif</u>		
[...]			

Population pédiatrique

Indications	Dose quotidienne en mg	Durée totale du traitement (comprenant le relais par voie orale dès que possible)
[...]		
Infections urinaires compliquées et pyélonéphrites <u>aiguës</u>	6 mg/kg 3 fois/jour à 10 mg/kg 3 fois/jour avec un maximum de 400 mg par dose	10 à 21 jours
[...]		

[...]

Patients atteints d'~~l'~~insuffisance rénale et hépatique

[...]

Mode d'administration

[...]

La ciprofloxacine doit être administrée en perfusion intraveineuse. Chez l'enfant, la durée de la perfusion est de 60 minutes.

[...] La solution pour perfusion peut être injectée soit directement soit après mélange avec d'autres solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.2).	[...] La solution pour perfusion peut être injectée soit directement soit après mélange avec d'autres solutions pour perfusion compatibles (voir rubrique 6.26).	
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi [...] <u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place. <u>Système musculo-squelettique</u> De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>L'utilisation de la ciprofloxacine doit être évitée chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves lors de l'utilisation antérieure de médicaments contenant une quinolone ou une fluoroquinolone (voir rubrique 4.8). Le traitement de ces patients par la ciprofloxacine devra être instauré uniquement en l'absence d'alternative thérapeutique et après évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque (voir également rubrique 4.3).</u> [...] <u>Hypersensibilité</u> Des réactions d'hypersensibilité et d'allergie, y compris des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, peuvent survenir dès la première prise (voir rubrique 4.8) et peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être interrompue et un traitement médical adapté doit être mis en place. <u>Effets indésirables graves, durables, invalidants et potentiellement irréversibles</u> <u>De très rares cas d'effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, portant sur différents organes, parfois avec atteintes multiples (musculo-squelettiques, nerveux, psychiatriques et sensoriels), ont été rapportés chez des patients recevant des quinolones et des fluoroquinolones, indépendamment de leur âge et de facteurs de risque préexistants. Le traitement par la ciprofloxacine doit être immédiatement interrompu dès les premiers signes ou symptômes d'un effet indésirable grave et les patients doivent être invités à contacter leur médecin pour un avis médical.</u> <u>Système musculo-squelettique</u> <u>Tendinite et rupture des tendons</u> De façon générale, la ciprofloxacine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des antécédents de pathologie/d'affection des tendons liée à un traitement par une quinolone. Dans de très rares cas, après isolement du germe en cause et évaluation du rapport	La section 4.4 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX

risques/bénéfices, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine. Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8). Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car les symptômes peuvent être exacerbés (voir rubrique 4.8).	risques/bénéfices, la ciprofloxacine pourra toutefois être prescrite à ces patients pour traiter certaines infections sévères, en particulier après échec du traitement conventionnel ou en présence d'une résistance bactérienne, si les résultats microbiologiques justifient le recours à la ciprofloxacine. Des tendinites et ruptures de tendons (en particulier du tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir avec la ciprofloxacine, dès les premières 48 heures de traitement. Une inflammation et une rupture des tendons peuvent survenir jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt d'un traitement par la ciprofloxacine. Le risque de tendinopathie peut être accru chez les patients âgés ou les patients traités simultanément par des corticostéroïdes (voir rubrique 4.8). Au moindre signe de tendinite (par ex. gonflement douloureux ou inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu. Le membre atteint devra être mis au repos. <u>Des tendinites et des ruptures de tendon (affectant particulièrement mais pas uniquement le tendon d'Achille), parfois bilatérales, peuvent survenir dès les premières 48 heures du traitement par les quinolones et fluoroquinolones, et leur survenue a été rapportée jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8). Le risque de tendinite et de rupture de tendon est augmenté chez les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale, les patients ayant reçu des greffes d'organes solides et ceux traités simultanément par des corticoïdes. Par conséquent, l'utilisation concomitante de corticoïdes doit être évitée.</u> <u>Dès les premiers signes de tendinite (par exemple gonflement douloureux, inflammation), le traitement par la ciprofloxacine doit être interrompu et le recours à un autre traitement doit être envisagé. Le ou les membres atteints doivent être traités de façon appropriée (par exemple immobilisation). Les corticoïdes ne doivent pas être utilisés si des signes de tendinopathie apparaissent.</u> <u>Patients atteints de myasthénie</u> La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de myasthénie car les symptômes peuvent être exacerbés (voir rubrique 4.8).	
---	---	--

Troubles de la vision

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

Photosensibilité

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement ([voir rubrique 4.8](#)).

Système nerveux central

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones est connue pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue ([voir rubrique 4.8](#)).

Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des pensées/idées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire ([voir rubrique 4.8](#)).

Troubles de la vision

Un ophtalmologiste doit être consulté immédiatement en cas de baisse de la vision ou d'apparition de tout autre trouble oculaire.

Photosensibilité

La ciprofloxacine peut provoquer des réactions de photosensibilité. Les patients traités par la ciprofloxacine doivent être avertis d'éviter toute exposition directe importante au soleil ou aux rayons UV pendant le traitement ([voir rubrique 4.8](#)).

Système nerveux central

Crises convulsives

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones ~~est~~sont connues pour déclencher des crises convulsives ou abaisser le seuil épileptogène. Des cas d'état de mal épileptique ont été rapportés. La ciprofloxacine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de troubles neurologiques pouvant les prédisposer aux crises convulsives. Si des crises se produisent, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue ([voir rubrique 4.8](#)).

Manifestations psychiatriques

Des manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première administration de ciprofloxacine. Dans de rares cas, la dépression ou la psychose peut évoluer vers des pensées/idées suicidaires pouvant aboutir à une tentative de suicide ou à un suicide. Dans de telles situations, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue.

Neuropathie périphérique

~~Des cas de polyneuropathie (basés sur des symptômes neurologiques de type douleurs, brûlure, troubles sensoriels ou faiblesse musculaire, isolés ou associés) ont été rapportés chez des patients traités par la ciprofloxacine. Afin de prévenir l'évolution vers une atteinte irréversible, la prise de ciprofloxacine doit être interrompue dès lors qu'apparaissent des symptômes de neuropathie, notamment : douleurs, brûlure, picotements, engourdissement et/ou faiblesse musculaire (voir rubrique 4.8).~~

Des cas de polyneuropathies sensorielles ou sensitivo-motrices, se traduisant par des paresthésies, des hypoesthésies, des dysesthésies ou une faiblesse musculaire ont été rapportés chez des patients traités par des quinolones et des fluoroquinolones. Afin de prévenir une évolution vers un état potentiellement irréversible, les

Troubles cardiaques Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple : • un syndrome du QT long congénital, • un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classes IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques), • un déséquilibre en électrolytes non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie), • une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie). Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations. (Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9). Dysglycémie Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients diabétiques recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie.	<u>patients traités par la ciprofloxacine doivent être invités à contacter leur médecin avant de poursuivre le traitement si des symptômes de neuropathie, tels que des douleurs, une sensation de brûlure, des picotements, un engourdissement ou une faiblesse musculaire apparaissent (voir rubrique 4.8).</u> Troubles cardiaques Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risques connus d'allongement de l'intervalle QT tels que, par exemple : • un syndrome du QT long congénital, • un traitement concomitant avec des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classes IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques), • un déséquilibre en électrolytesélectrolytique non corrigé (par exemple une hypokaliémie, une hypomagnésémie), • une pathologie cardiaque (par exemple, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une bradycardie). Les patients âgés et les femmes peuvent être plus sensibles aux traitements allongeant l'intervalle QT. Par conséquent, les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, doivent être utilisées avec précaution chez ces populations. (Voir rubrique 4.2 Patients âgés, rubrique 4.5, rubrique 4.8 et rubrique 4.9). Dysglycémie Comme avec toutes les quinolones, des troubles de la glycémie, incluant à la fois des hypoglycémies et des hyperglycémies, ont été rapportés (voir rubrique 4.8), généralement chez les patients âgés diabétiques recevant un traitement concomitant par un agent hypoglycémiant oral (par exemple le glibenclamide) ou par insuline. Des cas de coma hypoglycémique ont été rapportés. Chez les patients diabétiques, il est recommandé de surveiller régulièrement la glycémie.	
--	---	--

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Effets des autres produits sur la ciprofloxacine : <u>Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT</u> La ciprofloxacine, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4). [...] <u>Duloxétine</u> Dans les études cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (voir rubrique 4.4). [...] <u>Agomélatine</u> Dans les études cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (Voir rubrique 4.4, « Cytochrome P450 »). [...]	4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Effets des autres produits sur la ciprofloxacine : <u>Médicaments connus pour prolonger l'intervalle QT</u> La ciprofloxacine, comme les autres fluoroquinolones, doit être utilisée avec précaution chez les patients traités par des médicaments connus pour prolonger<u>allonger</u> l'intervalle QT (par exemple, les anti-arythmiques de classe IA et III, les antidépresseurs tricycliques, les macrolides, les antipsychotiques) (voir rubrique 4.4). [...] <u>Duloxétine</u> Dans les études-essais cliniques, il a été démontré que l'utilisation concomitante de duloxétine avec des inhibiteurs puissants de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, telle que la fluvoxamine, peut aboutir à une augmentation de l'aire sous la courbe et de la concentration maximale de la duloxétine. Même si aucune donnée clinique n'est disponible sur cette possible interaction avec la ciprofloxacine, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration simultanée (voir rubrique 4.4). [...] <u>Agomélatine</u> Dans les études-essais cliniques, il a été démontré que la fluvoxamine, un inhibiteur puissant de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, inhibait de façon marquée le métabolisme de l'agomélatine, résultant en une exposition à l'agomélatine 60 fois plus élevée. Bien qu'aucune donnée clinique ne soit disponible concernant une interaction possible avec la ciprofloxacine, un inhibiteur modéré de l'isoenzyme 1A2 du CYP450, des effets similaires peuvent être attendus en cas d'administration concomitante (Voir rubrique 4.4, « Cytochrome P450 »). [...]	La section 4.5 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX
--	--	---

4.8. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/1000)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/10000)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/100000)	Très rare (< 1/100000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
[...]					
Troubles du métabolisme et de la nutrition	[...]				Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques	[...]				
Affections du système nerveux	[...]				
Affections oculaires	[...]				
Affections de l'oreille et du labyrinthe	[...]				
[...]					
Affections gastro-intestinales			Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	[...]				
[...]					

4.8. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10000 à < 1/1000)	Très rare (< 1/10000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
[...]					
Troubles du métabolisme et de la nutrition	[...]				Coma hypoglycémique (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques*	[...]				
Affections du système nerveux*	[...]				
Affections oculaires*	[...]				
Affections de l'oreille et du labyrinthe*	[...]				
[...]					
Affections gastro-intestinales			Colite associée aux antibiotiques (potentiellement fatale dans de très rares cas) (voir rubrique 4.4)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques*	[...]				
[...]					

La section 4.8 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX à l'exception du texte surligné en jaune

The Applicant proposes to keep the current wording as approved by the Agency in November 2019 within the context of the variation No. 027 (update of the PI texts in line with the updated conclusions of the periodic safety update single assessment No. PSUSA/00000775/201801, published on 03 October 2019 on the EMA website, for the active substance ciprofloxacin).

<table><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td>[...]</td></tr><tr><td colspan="2">[...]</td></tr></table> Les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les patients recevant le traitement par voie intraveineuse ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué : [...]	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	[...]	[...]		<table><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration*</td><td>[...]</td></tr><tr><td colspan="2">[...]</td></tr></table> <u>*De très rares cas d' effets indésirables graves, persistants (durant plusieurs mois ou années), invalidants et potentiellement irréversibles, affectant des systèmes d'organes sensoriels divers, parfois multiples (notamment des effets de type tendinite, rupture de tendon, arthralgie, douleur des extrémités, troubles de la marche, neuropathies associées à des paresthésies, dépression, fatigue, troubles de la mémoire, troubles du sommeil et troubles de l'audition, de la vue, du goût et de l'odorat), ont été rapportés en association avec l'utilisation de quinolones et de fluoroquinolones, parfois indépendamment des facteurs de risque préexistants (voir rubrique 4.4).</u> Les effets indésirables suivants sont plus fréquents chez les patients recevant le traitement par voie intraveineuse ou pour lesquels un traitement séquentiel (IV/oral) a été institué : [...]	Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	[...]	[...]		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	[...]									
[...]										
Troubles généraux et anomalies au site d'administration*	[...]									
[...]										
4.9. Surdosage <u>Symptômes</u> [...] <u>Traitement</u> [...]	4.9. Surdosage <u>Symptômes</u> [...] <u>Traitement</u> [...]	The Applicant would like to keep information highlighted in yellow as approved by the Agency in June 2016 within the context of the variation No. 019 (Brand Leader update and implementation of the outcome of a procedure concerning PSUR).								
5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques <u>Mécanisme d'action</u> [...] <u>Rapport PK/PD</u> L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice	5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES 5.1. Propriétés pharmacodynamiques <u>Mécanisme d'action</u> [...] <u>Rapport pharmacocinétique/pharmacodynamiquePK/PD</u> L'efficacité dépend principalement du rapport entre la concentration sérique maximale (C_{max}) et la concentration minimale inhibitrice	La section 5.1 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX								

(CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (ASC) et la CMI.

[...]

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

[...]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

[...]

Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures, permettent d'obtenir une aire sous la courbe (ASC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

Une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures et une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures sont bioéquivalentes en termes d'ASC.

(CMI) de la ciprofloxacine pour le pathogène concerné et du rapport entre l'aire sous la courbe (ASUC) et la CMI.

[...]

Spectre d'activité antibactérienne

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire, et ces dernières des résistantes

Recommandations EUCAST

Micro-organismes	Sensible	Résistant
Entérobactéries	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 10,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 10,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> et <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,506 \text{ mg/l}$	$R > 0,506 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,063 \text{ mg/l}$
Concentrations critiques non liées aux espèces*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 10,5 \text{ mg/l}$

[...]

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

[...]

Une injection de 200 mg de ciprofloxacine en perfusion intraveineuse sur 60 minutes toutes les 12 heures ou une prise de 250 mg de ciprofloxacine par voie orale toutes les 12 heures, permettent d'obtenir une aire sous la courbe (ASGAUC) de la concentration sérique en fonction du temps équivalente.

Une perfusion intraveineuse sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 12 heures et une dose orale de 500 mg toutes les 12 heures sont bioéquivalentes en termes d'ASGAUC.

La section 5.2 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX

[...] Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures et une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures sont équivalentes en termes d'ASC. [...] Chez l'enfant Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées. Une étude menée chez l'enfant a montré que la C_{max} et l'ASC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'ASC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour). Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la C_{max} a été de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/l (intervalle : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'ASC ont été respectivement de 17,4 mg.h/l (intervalle : 11,8-32,0 mg.h/l) et de 16,5 mg.h/l (intervalle : 11,0-23,8 mg.h/l) dans ces mêmes groupes d'âge. [...]	[...] Une perfusion sur 60 minutes de 400 mg de ciprofloxacine toutes les 8 heures et une dose orale de 750 mg toutes les 12 heures sont équivalentes en termes d'ASCd'AUC. [...] Chez l'enfant Les données pharmacocinétiques chez l'enfant sont limitées. Une étude menée chez l'enfant a montré que la C_{max} et l'ASUC étaient indépendantes de l'âge (au-delà de l'âge d'un an). Aucune augmentation significative de la C_{max} et de l'ASUC n'a été observée après administrations répétées (10 mg/kg trois fois par jour). Chez 10 enfants atteints de septicémie sévère et âgés de moins de 1 an, la C_{max} a été de 6,1 mg/l (intervalle : 4,6-8,3 mg/l) suite à une perfusion intraveineuse de 1 heure à la dose de 10 mg/kg ; elle a été de 7,2 mg/l (intervalle : 4,7-11,8 mg/l) chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Les valeurs de l'ASUC ont été respectivement de 17,4 mg.h/l (intervalle : 11,8-32,0 mg.h/l) et de 16,5 mg.h/l (intervalle : 11,0-23,8 mg.h/l) dans ces mêmes groupes d'âge. [...]	
6.2. Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en 6.6. [...]	6.2. Incompatibilités Ce médicament ne doit pas être mélangé avecd'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés en dans la section 6.6. [...]	La section 6.2 a été alignée avec le produit de référence CIFLOX