

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENTS, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Pays-Bas	Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal		Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml
Autriche		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Infusionslösung	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml
Allemagne		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Lösung zur intravenösen Anwendung	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml
Irlande		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Solution for Infusion	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml
Italie		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença 2705-906 Terrugem SNT Portugal	Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Soluzione per Infusione Endovenosa	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml
Royaume-Uni		Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda. Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença	Ciprofloxacine Hikma 200mg/100ml Solution for	2mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	200mg/100ml

2705-906 Terrugem SNT Portugal	Infusion
-----------------------------------	----------

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE
LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE CIPROFLOXACINE HIKMA ET DES DÉNOMINATIONS ASSOCIÉES (voir Annexe I)

La ciprofloxacine est une quinolone. Elle est efficace *in vitro* contre un grand nombre de bactéries aérobies à Gram-négatif, ainsi que certains organismes à Gram positif.

La prise en charge des infections urinaires (IU) compliquées intègre actuellement un traitement empirique par un antibiotique à large spectre (fluoroquinolone), potentiellement suivi d'un traitement de 10-14 jours qui sera prescrit en fonction des analyses d'urine et de la sensibilité de l'individu. Afin d'éviter tout échec thérapeutique et toute apparition d'une résistance, il est absolument nécessaire de vérifier la posologie et l'observance médicamenteuse.

Le demandeur/TAMM n'a soumis aucune donnée clinique pour répondre aux questions du CHMP relatives au rapport bénéfice/risque de la dose proposée dans le traitement des IU et à la dose quotidienne maximale chez l'adulte, cette demande étant ce que l'on appelle une demande pour un « générique » (le produit de référence/d'origine étant Ciproxine des laboratoires Bayer).

La majeure partie de la littérature publiée et des données sur la résistance présentées par le demandeur a permis de justifier de manière adéquate les points concernant à la fois l'efficacité et la sécurité (produit qui, selon toute vraisemblance, évite l'apparition de résistances bactériennes sans augmentation des effets indésirables) du schéma posologique de 200-400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour dans le traitement des IU compliquées.

Ce produit étant une solution destinée à l'usage intraveineux, il doit être limité au traitement des IU compliquées.

Sur la base des données publiées, lesquelles ont montré avec la dose maximale proposée de 400 mg IV trois fois par jour en tant que dose maximale une prévention accrue de la résistance aux antibiotiques sans augmentation significative des effets indésirables chez les patients atteints d'infections graves et menaçant le pronostic vital des autres systèmes d'organes, il n'est pas justifié de conclure que ce profil bénéfice/risque favorable pourrait différer de manière significative dans le traitement des IU compliquées.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE ET DE LA NOTICE

Considérant que,

- la littérature fournie par le demandeur soutient l'utilisation d'une dose de 200-400 mg deux fois par jour dans le traitement des infections urinaires compliquées et d'une dose quotidienne maximale chez l'adulte de 400 mg trois fois par jour,
- les modifications requises apportées à la rubrique 5.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit comprenant notamment les valeurs critiques relatives aux indications sont acceptables,

Le CHMP a recommandé que le produit ait pour indication les infections urinaires compliquées avec une dose recommandée de 200-400 mg deux fois par jour. En outre, la dose quotidienne maximale de ciprofloxacine doit être de 400 mg trois fois par jour.

De plus, d'autres modifications au Résumé des Caractéristiques du Produit, à l'étiquetage et à la notice non liées aux résultats de la procédure de saisine ont été intégrées en accord avec les Directives sur les RCP, les Directives sur les excipients et les modèles de documents issus du dernier Contrôle Qualité.

Le CHMP a par conséquent recommandé l'octroi de(s) autorisation(s) de mise sur le marché, ainsi que la modification du Résumé des Caractéristiques du Produit, de l'étiquetage et de la notice de l'Etat membre de référence. Ces éléments sont présentés dans l'Annexe III de la Ciprofloxacine et des dénominations associées (voir Annexe I).

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[A compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution pour perfusion contient :

Ciprofloxacin lactate équivalent à 2 mg de ciprofloxacin.

Chaque flacon de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacin.

Excipient : 15,4 mmol (354 mg) de sodium pour 100 ml de solution pour perfusion.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion

Solution transparente, incolore à légèrement jaune.

pH de la solution : 3,9 à 4,5

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ciprofloxacin Hikma est indiqué dans le traitement des infections graves et (ou) mettant en jeu le pronostic vital causées par des pathogènes sensibles à la ciprofloxacin. Les indications suivantes peuvent motiver un traitement par Ciprofloxacin Hikma lorsqu'un traitement par voie orale est impossible ou peu fiable :

- infections urinaires compliquées
- infections des voies respiratoires basses, y compris pneumonie causée par une bactérie aérobie à Gram négatif. En cas d'infections causées par *Streptococcus pneumoniae*, la ciprofloxacin ne doit pas être prescrite en première intention.
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- ostéomyélite

Chez l'enfant âgé de 5 à 17 ans atteint de mucoviscidose, Ciprofloxacin Hikma peut également être administrée pour le traitement des infections aiguës des voies respiratoires basses causées par *Pseudomonas aeruginosa*.

En cas d'infections mixtes causées par des bactéries anaérobies, il est possible d'associer la ciprofloxacin à d'autres antibiotiques efficaces contre ces germes.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adulte :

La posologie recommandée est de 200 à 400 mg de ciprofloxacin 2 fois par jour.

Elle peut être portée à 400 mg 3 fois par jour, selon la sévérité de l'infection, en cas d'infections récidivantes ou d'infections mettant en jeu le pronostic vital. La posologie maximale est de 1 200 mg par jour.

Sujet atteint d'ostéomyélite :

Avant d'instaurer le traitement, il est préférable de réaliser des tests de sensibilité microbienne.

Comme pour tout antibiotique, une surveillance microbiologique à la recherche d'éventuels mutants

résistants doit être envisagée, surtout en cas d'infections à *Pseudomonas aeruginosa* et à *Staphylococcus aureus* (voir indications correspondantes à la rubrique 5.1). La durée moyenne du traitement est de 4 à 6 semaines. Si un traitement prolongé se révèle nécessaire, une réévaluation du traitement doit être envisagée après 2 mois au plus tard.

Insuffisant rénal :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 31 et 60 ml/minute/1,73 m² ou dont la créatininémie est comprise entre 124 et 174 µmol/l, la dose quotidienne maximale par perfusion IV est de 800 mg.

Si la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 30 ml/minute/1,73 m² ou si la créatininémie est supérieure ou égale à 175 µmol/l, la dose maximale quotidienne par perfusion IV est de 400 mg. Chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale, la posologie maximale par perfusion IV est également de 400 mg par jour. Les jours de dialyse, la dose doit être administrée après la séance d'hémodialyse.

Insuffisant hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance hépatique.

Insuffisant hépatique et rénal :

Ajustement posologique selon la fonction rénale. La surveillance de la concentration en substance active dans le sang est l'indicateur le plus fiable pour décider d'un ajustement posologique.

Sujet âgé :

Les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine sont plus élevées chez le sujet âgé, aussi est-il préférable d'ajuster les doses en fonction de la clairance de la créatinine et de la gravité de l'infection.

Enfant :

Infections aiguës des voies respiratoires basses causées par *Pseudomonas aeruginosa* chez l'enfant et l'adolescent (5 à 17 ans) atteints de mucoviscidose : administration par perfusion IV de 15 mg/kg deux fois par jour ou de 10 mg/kg trois fois par jour (maximum de 1 200 mg par jour).

Il est possible de recourir à un traitement séquentiel, selon la posologie suivante :

Administration par perfusion IV de 15 mg/kg deux fois par jour, ou de 10 mg/kg trois fois par jour (maximum de 1 200 mg par jour), pouvant être suivie d'une administration par voie orale deux fois par jour.

La durée recommandée du traitement est de 10 à 14 jours.

La posologie chez l'enfant insuffisant rénal et (ou) hépatique n'a pas été étudiée.

La solution pour perfusion ne doit être administrée que par voie intraveineuse en perfusion de 60 minutes.

En raison du risque majoré de réactions locales, les doses plus élevées par voie intraveineuse ne doivent être administrées que dans une grosse veine ou par le biais d'un cathéter central. Pour plus d'informations sur le mélange avec d'autres solutions, se reporter aux rubriques 6.2 et 6.6.

La durée du traitement est fonction de la sévérité de l'infection, de la réponse clinique et des résultats bactériologiques. En règle générale, les infections aiguës et chroniques (par ex., ostéomyélite et prostatite, etc.), causées par un organisme réputé sensible à la ciprofloxacine, devraient être traitées pendant au moins trois jours après la disparition des signes et symptômes de l'infection. Pour d'autres cas particuliers, tels que l'ostéomyélite et les patients pédiatriques, se reporter à la présente rubrique.

4.3 Contre-indications

Ciprofloxacine Hikma est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité à la ciprofloxacine, aux dérivés de l'acide carboxylique de la quinoline ou à l'un des composants ;

- chez l'enfant de moins de 5 ans. Se reporter à la rubrique 4.4 pour plus de renseignements sur la sécurité et les précautions d'emploi de la ciprofloxacine chez l'enfant ;
- chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à la fin de la période de croissance, sauf dans le traitement des exacerbations pulmonaires aiguës des enfants de 5 à 17 ans atteints de mucoviscidose ;
- pendant la grossesse et l'allaitement ;
- chez les patients ayant des antécédents de tendinopathie avec une fluoroquinolone ;
- en cas d'administration simultanée de tizanidine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Rein et voies urinaires :

Des cas de cristallurie liée à l'administration de ciprofloxacine ont été rapportés. Les patients traités par ciprofloxacine doivent être bien hydratés et il importe d'éviter l'urine à pH trop alcalin. Les patients porteurs d'affections rénales significatives doivent être surveillés de près pour déceler toute détérioration de la fonction rénale. Le médicament doit être administré avec prudence aux insuffisants rénaux ou en cas de déshydratation sévère.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Les patients ayant des antécédents familiaux de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase ou un déficit de cette enzyme sont sujets à des réactions hémolytiques en cas de traitement par quinolones. La ciprofloxacine doit donc être administrée avec prudence à ces patients.

Affections du système nerveux central :

Comme pour les autres fluoroquinolones, les effets indésirables spécifiques touchant le système nerveux central doivent être pris en compte en cas de traitement par Ciprofloxacine Hikma. Chez les patients épileptiques ou porteurs d'autres lésions du système nerveux central (p.ex. abaissement du seuil convulsif, antécédents de crises épileptiques, diminution de la circulation cérébrale, modifications de la structure cérébrale ou accident vasculaire cérébral), la ciprofloxacine ne doit être administrée qu'après une évaluation soigneuse des risques et du bénéfice attendu, car la possibilité d'effets secondaires au niveau du système nerveux central fait peser un risque accru sur ces patients.

Les effets indésirables surviennent parfois dès la première administration de ciprofloxacine. Dans certains cas, une psychose ou un syndrome dépressif peut survenir avec possible comportement à risque pour le patient. Dans ces cas, la ciprofloxacine doit être arrêtée et le médecin doit être informé immédiatement.

Affections cardiaques :

Puisque la ciprofloxacine est associée dans de très rares cas à l'allongement du segment QT (voir rubrique 4.8), il importe de l'administrer avec prudence aux patients à risque d'arythmie avec survenue de torsades de pointe.

Enfants et adolescents :

Comme pour les autres produits pharmaceutiques de cette classe thérapeutique, la ciprofloxacine peut causer des lésions aux articulations porteuses des jeunes animaux. Les données sur l'utilisation de ciprofloxacine chez les enfants et adolescents sont insuffisantes. Par conséquent, l'utilisation de ciprofloxacine chez les enfants n'est généralement pas recommandée, sauf en cas de mucoviscidose (voir rubrique 4.1).

Affections gastro-intestinales :

Toute diarrhée persistante et sévère durant ou après le traitement doit faire suspecter une colite pseudomembraneuse potentiellement fatale, nécessitant un traitement immédiat et l'arrêt de la ciprofloxacine. Les médicaments inhibant le péristaltisme sont contre-indiqués dans cette situation. Les taux de transaminase ou de phosphatases alcalines peuvent augmenter temporairement ou un ictère cholestatique peut survenir, surtout chez les patients porteurs de lésions hépatiques antérieures.

Affections musculo-squelettiques :

L'apparition de signes de tendinite (p. ex., œdème douloureux) demande l'arrêt immédiat du traitement par ciprofloxacine ou par d'autres fluoroquinolones, la mise au repos et la contention du tendon concerné et un avis médical. Très rarement, une rupture partielle ou totale (en particulier du tendon d'Achille) a été signalée, surtout chez les sujets âgés ayant été traités antérieurement par des glucocorticoïdes par voie systémique.

La ciprofloxacine peut provoquer une exacerbation des symptômes de la myasthénie grave. Par conséquent, en cas de symptômes indiquant une exacerbation de la myasthénie grave, un médecin doit être consulté.

Photosensibilisation :

La ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones peuvent causer une photosensibilisation. Par conséquent, il est conseillé d'éviter l'exposition au soleil et aux rayonnements ultraviolets pendant le traitement. Toutefois, si cela est impossible, le patient doit utiliser un écran solaire. En cas de photosensibilisation, le traitement doit être arrêté.

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité et allergiques surviennent dans certains cas après la première administration de ciprofloxacine. Si de telles réactions surviennent, un médecin doit être consulté immédiatement. Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent dans de très rares cas causer un choc menaçant le pronostic vital, parfois dès la première administration de ciprofloxacine. Dans ce cas, le traitement par ciprofloxacine doit être arrêté et un traitement médical doit être instauré.

Réactions locales :

Des réactions locales ont été rapportées après l'administration par voie intraveineuse de ciprofloxacine. Ces réactions surviennent le plus souvent lorsque la perfusion est administrée pendant 30 minutes ou moins. Il peut se produire des réactions cutanées localisées qui disparaissent rapidement après la fin de la perfusion. La poursuite de l'administration par voie intraveineuse n'est pas contre-indiquée, sauf si les réactions se reproduisent ou s'aggravent.

L'activité de la ciprofloxacine sur *Mycobacterium tuberculosis* peut entraîner la négativation des examens bactériologiques si les échantillons sont prélevés pendant le traitement par ciprofloxacine.

Ciprofloxacine Hikma contient 15,4 mmol (354 mg) de sodium pour 100 ml de solution pour perfusion. Il importe de tenir compte de la teneur en sodium chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Probenécide

Le probénécide bloque l'excrétion de la ciprofloxacine par les tubes rénaux et produit une augmentation des concentrations plasmatiques de ciprofloxacine.

CYP1A2

La ciprofloxacine est un inhibiteur des enzymes 1A2 du CYP₄₅₀ et peut donc augmenter les concentrations plasmatiques des substances administrées simultanément qui sont métabolisées par la même voie enzymatique (p. ex., théophylline, clozapine, tacrine, ropinirol, tizanidine). Par conséquent, les patients qui prennent ces substances simultanément avec de la ciprofloxacine doivent être surveillés de près pour détecter tout signe clinique de surdosage. La détermination des concentrations plasmatiques, notamment pour la théophylline, et des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. L'interaction entre théophylline et ciprofloxacine peut menacer le pronostic vital.

Autres dérivés de la xanthine

En cas d'administration concomitante de ciprofloxacine et de caféine ou de pentoxifylline (oxpentifylline), une augmentation des concentrations plasmatiques de ces dérivés de la xanthine a été rapportée.

Phénytoïne

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de phénytoïne peut provoquer une augmentation ou une diminution des taux plasmatiques de phénytoïne, nécessitant la surveillance des concentrations de médicament.

Méthotrexate

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, susceptible d'augmenter le risque de réactions toxiques associées à ce médicament. Par conséquent, les patients traités par méthotrexate doivent faire l'objet d'une surveillance étroite si un traitement concomitant par ciprofloxacine est indiqué.

Cyclosporine

Suite à l'administration concomitante de ciprofloxacine et de cyclosporine, une augmentation transitoire du taux de créatinine sérique a été observée dans certains cas. Par conséquent, le taux de créatinine sérique doit être vérifié régulièrement (deux fois par semaine) chez ce type de patients.

Anticoagulants oraux (p. ex., warfarine)

La ciprofloxacine, comme les autres quinolones, peut augmenter l'effet des dérivés de la coumarine et de la warfarine. En cas d'administration concomitante de ces produits, il importe de contrôler le taux de prothrombine ou les résultats des autres tests explorant la coagulation sanguine. Au besoin, il faut adapter la posologie de l'anticoagulant oral en conséquence.

Glibenclamide

En cas d'administration simultanée, la ciprofloxacine peut dans certains cas augmenter l'effet de la glibenclamide (hypoglycémie).

AINS

Les études menées sur l'animal ont montré que l'administration concomitante de très fortes doses de fluoroquinolones et de certains AINS (exclusion faite de l'acide acétylsalicylique) pouvait provoquer des convulsions.

Mexilétine

L'administration simultanée de ciprofloxacine et de mexilétine peut provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de mexilétine.

Prémédication

En prémédication, l'administration simultanée de ciprofloxacine et d'opiacées (p. ex., opium) ou d'opiacées associés à des anticholinergiques (p. ex., atropine ou hyoscine) est déconseillée, car les taux plasmatiques de ciprofloxacine diminuent. La co-administration de ciprofloxacine et d'une benzodiazépine en prémédication n'affecte pas les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine. Toutefois, dans la mesure où une clairance réduite du diazépam, avec une demi-vie prolongée, ont été rapportées en cas de co-administration de ciprofloxacine et de diazépam, et dans de très rares cas de midazolam, une surveillance étroite du traitement par benzodiazépines est conseillée.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament pendant la grossesse est contre-indiquée. Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de ciprofloxacine chez la femme enceinte. Jusqu'à présent, aucune preuve n'a montré un risque accru d'anomalies congénitales ou d'autres effets indésirables à la suite de l'administration de ciprofloxacine ou d'autres quinolones pendant le premier trimestre de gestation. Des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction. Chez les animaux jeunes et en gestation exposés aux quinolones, des effets sur le cartilage immature ont été observés (voir rubrique 5.3). Puisque les risques pour l'être humain ne sont pas connus, Ciprofloxacine Hikma ne doit pas être administré pendant la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement :

La ciprofloxacine passe dans le lait maternel. En raison du risque d'arthropathie et d'autres toxicités potentiellement graves chez le nouveau-né, la ciprofloxacine est contre-indiquée pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ciprofloxacine Hikma a un effet mineur ou modéré sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. En cas d'effets indésirables touchant le système nerveux central, tels que des vertiges, la conduire ou l'utilisation de machines est interdite.

4.8 Effets indésirables

Des effets indésirables ont été rapportés chez 5 % à 14 % des patients traités par ciprofloxacine. La plupart des effets indésirables concernent l'appareil digestif et le système nerveux central.

Les effets indésirables suivants ont été observés :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles))

Infections et infestations :

Peu fréquent : moniliase

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Peu fréquent : éosinophilie, leucopénie.

Rare : leucopénie (granulocytopénie), anémie, leucocytose, altération des valeurs du taux de prothrombine, thrombocytopénie, thrombocytémie (thrombocytose).

Très rare : anémie hémolytique, pancytopénie, agranulocytose.

Affections du système immunitaire :

Rare : œdème (périphérique, de Quincke, facial), réaction allergique, fièvre médicamenteuse, réaction anaphylactoïde (anaphylactique).

Très rare : œdème pulmonaire en cas de choc (anaphylactique ; mise en jeu du pronostic vital), prurit, symptômes évocateurs d'une maladie sérieuse.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Rare : hyperglycémie.

Affections psychiatriques :

Rare : anxiété, cauchemars, dépression, hallucinations.

Très rare : réactions psychotiques (avec possible comportement à risque pour le patient).

Affections du système nerveux :

Fréquent : troubles gustatifs (généralement réversibles à l'arrêt du traitement), vertiges, céphalées, insomnie, agitation, confusion.

Rare : perte du goût (diminution du goût), paresthésie (neuropathie sensorielle périphérique), tremblements, convulsions, migraine.

Très rare : parosmie (troubles de l'olfaction), anosmie (généralement réversible à l'arrêt du traitement), état de grand mal convulsif, troubles neurologiques de la marche (instabilité), hypertension intracrânienne, ataxie, hyperesthésie, hypertonie.

Affections oculaires :

Rare : troubles visuels, diplopie, chromatopsie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe :

Rare : acouphène, hypoacousie transitoire (particulièrement des hautes fréquences).

Affections cardiaques :

Rare : tachycardie.

De rares cas d'arythmies ventriculaires, de prolongement du segment QT et de torsades de pointe ont été rapportés. Ces phénomènes ont été essentiellement observés chez des patients présentant d'autres facteurs de risque de prolongement du segment QT.

Affections vasculaires :

Peu fréquent : (thrombo) phlébite.

Rare : syncope (évanouissement), vasodilatation (stress thermique).

Très rare : vascularite (pétéchies, phlyctène hémorragique, papules, formation de croûtes).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Rare : dyspnée, œdème laryngé.

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : nausées, diarrhée.

Peu fréquent : vomissements, dyspepsie, flatulence, anorexie, douleurs abdominales.

Rare : colite pseudomembraneuse, moniliase (buccale).

Très rare : moniliase (gastro-intestinale), pancréatite.

Affections hépatobiliaires :

Rare : ictère, ictère cholestatique, nécrose hépatique.

Très rare : hépatite, nécrose hépatique (pouvant très rarement évoluer vers une insuffisance hépatique menaçant le pronostic vital).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : rash.

Peu fréquent : prurit, éruption érythémateuse maculo-papuleuse, urticaire.

Rare : photosensibilisation, érythème multiforme et érythème noueux.

Très rare : érythème noueux, érythème multiforme (mineur), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), pétéchies.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquent : arthralgie (douleurs articulaires).

Rare : myalgie (douleurs musculaires), troubles articulaires (gonflements articulaires).

Très rare : tendinite (en particulier du tendon d'Achille), ruptures tendineuses partielles ou totales (en particulier du tendon d'Achille), possible aggravation de la myasthénie, douleurs musculaires, inflammation de la gaine synoviale des tendons (ténosynovite).

Affections du rein et des voies urinaires :

Rare : insuffisance rénale aiguë, altération de la fonction rénale, moniliase vaginale, hématurie, crystallurie, néphrite interstitielle.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Peu fréquent : asthénie (sensation généralisée de faiblesse, fatigue), réactions au site de perfusion.

Rare : hyperhidrose.

Investigations :

Peu fréquent : élévation du taux de créatinine sérique, hyperuricémie ; élévation des transaminases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie.

Très rare : élévation des taux d'amylase/lipases.

Autres :

Peu fréquent : embolie pulmonaire, dyspnée, œdème pulmonaire, épistaxis, hémoptysie et hoquet.

Très rare : asthénie, altération transitoire de la fonction rénale ou insuffisance rénale transitoire, photosensibilisation (voir rubrique 4.4).

4.9 Surdosage

Une toxicité rénale réversible a été observée dans quelques cas de surdosage aigu et massif. Un surdosage de 12 g a provoqué de légers symptômes de toxicité. Les symptômes de surdosage peuvent se traduire par des vertiges, des tremblements, des céphalées, de la fatigue, des convulsions, des hallucinations, de la confusion, des douleurs abdominales, des anomalies hépatiques et rénales, une crystallurie et une hématurie.

Les patients doivent être étroitement surveillés et un traitement symptomatique doit leur être administré. Une hydratation adéquate doit être maintenue. Seul un faible pourcentage de ciprofloxacine (moins de 10 %) est extrait par hémodialyse et dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens de la famille des quinolones, code ATC : J01MA02

Mécanisme d'action :

La ciprofloxacine a un effet bactéricide rapide sur les bactéries en cours de multiplication ou quiescentes. Pendant la phase de multiplication bactérienne, il s'opère un enroulement et un dépliement partiels des chromosomes. L'ADN-gyrase joue un rôle essentiel dans ce processus. La ciprofloxacine inhibe l'ADN-gyrase bactérienne en empêchant la synthèse de l'ADN chromosomique bactérien.

La ciprofloxacine est efficace *in vitro* sur un grand nombre de bactéries aérobies à Gram négatif, dont *P. aeruginosa*. Elle est aussi efficace sur les bactéries à Gram positif, tels les staphylocoques et les streptocoques. Les bactéries anaérobies sont généralement moins sensibles.

Mécanisme de résistance :

La résistance à la ciprofloxacine s'acquiert lentement par mutations génomiques en plusieurs étapes. Un mécanisme de résistance plasmidique aux quinolones, lié au gène *qnr* a été détecté dans des souches cliniques d'*E. coli* et de *Klebsiella* spp. résistantes aux quinolones. Étant donné son mécanisme d'action, il n'existe pas en général de résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres familles d'antibactériens (beta-lactamines, aminoglycosides, tétracyclines, macrolides et polypeptides, sulfonamides, triméthoprim et nitrofurantoïne).

Il existe une résistance croisée entre la ciprofloxacine et les autres fluoroquinolones. L'apparition d'une résistance à la ciprofloxacine et aux autres fluoroquinolones a été observée chez les staphylocoques, notamment *S. aureus* résistant à la méticilline, *P. aeruginosa*, *E. coli* et *E. faecalis* (voir tableau de sensibilité).

Les patients qui suivent un traitement au long cours (p. ex., en cas de mucoviscidose, d'ostéomyélite) ou les patients extrêmement sensibles aux infections (p. ex., prophylaxie sélective chez certains patients neutropéniques, ventilation artificielle) sont ceux qui courent le risque le plus élevé. Le pourcentage de souches résistantes varie selon le lieu géographique. L'évaluation régulière de la résistance est par conséquent recommandée.

Concentrations critiques :

Selon EUCAST, les concentrations critiques pour les bactéries aérobies ont été définies pour la ciprofloxacine comme suit :

- *Enterobacteriaceae* : Sensible $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, Résistant $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- *Pseudomonas* spp. : Sensible $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$, Résistant $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- *Acinetobacter* spp. : Sensible $\leq 1 \mu\text{g/ml}$, Résistant $> 1 \mu\text{g/ml}$;
- *S. pneumoniae* : Sensible $\leq 0,125 \mu\text{g/ml}$, Résistant $> 2 \mu\text{g/ml}$;

- *Staphylococcus* spp. : Sensible ≤ 1 µg/ml, Résistant > 1 µg/ml ;
- *H. influenzae* et *M. catarrhalis* : Sensible $\leq 0,5$ µg/ml, Résistant $> 0,5$ µg/ml.

Les concentrations critiques non liées à l'espèce sont les suivantes : Sensible $\leq 0,5$ µg/ml, Résistant > 1 µg/ml.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de résistance locale.

Espèces habituellement sensibles
Aérobies à Gram négatif
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Moraxella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Espèces inconstamment sensibles (résistance acquise $> 10\%$)
Aérobies à Gram positif
Staphylocoques à coagulase négative
<i>Enterococcus faecalis</i>
SARM*
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline)
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>S. pneumoniae</i> résistant à la pénicilline
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Aérobies à Gram négatif
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter</i> spp. producteur de céphalosporinases (Amp-C)
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Espèces naturellement résistantes
Aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>

Aérobies à Gram négatif
<i>E. coli</i> multi-résistant
<i>Providencia</i> spp.

* Les SARM sont très probablement résistants à la ciprofloxacine et la ciprofloxacine ne doit pas être prescrite pour traiter des infections à SARM présumées ou avérées, sauf si la bactérie est sensible.

Abréviations :

BLSE : Bêta-lactamases à spectre étendu

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Après administration orale, la ciprofloxacine est absorbée rapidement et efficacement. Des concentrations plasmatiques maximales comprises entre 0,3 et 5,9 mg/l sont atteintes 0,5 à 2 heures après l'ingestion de 50 à 1000 mg. Il existe une corrélation linéaire entre d'une part la dose et d'autre part, la concentration plasmatique et l'aire sous la courbe (AUC). La biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale est comprise entre 70 % et 85 %.

La biodisponibilité est inférieure en cas d'administration simultanée d'antiacides contenant de l'aluminium et (ou) de l'hydroxyde de magnésium, de calcium et de sels de fer.

Aucune accumulation en cas d'administration répétée (deux fois par jour) n'a été observée. Douze heures après l'administration de 200 mg par perfusion intraveineuse, les concentrations restent supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour la plupart des agents pathogènes responsables d'infections (environ 0,1 µg/ml).

Distribution :

A l'état d'équilibre, le volume apparent de distribution est compris entre 1,7 et 2,7 l/kg environ. Ce volume relativement élevé de distribution indique une pénétration efficace dans les tissus et liquides organiques. Cela s'applique à la bile et aux tissus du rein, de la vésicule biliaire et du foie.

Les concentrations dans les tissus pulmonaires, dans les tissus de l'appareil génital féminin et de la prostate, ainsi que dans les liquides organiques sont également significativement plus élevées que dans le plasma.

La concentration de ciprofloxacine dans le liquide des phlyctènes, la lymphe, les sécrétions nasales, le liquide péritonéal, la salive et le tissu adipeux équivaut à environ la moitié de la concentration sérique. La concentration de ciprofloxacine dans les expectorations correspond à 50-70 % des concentrations sériques.

Les expériences menées sur l'animal ont montré que la ciprofloxacine traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel.

La fixation aux protéines plasmatiques est comprise entre environ 16 % et 28 % et ne dépend ni de la concentration, ni du pH (déterminé par ultrafiltration).

Biotransformation :

La ciprofloxacine est éliminée pratiquement sous forme inchangée. Une partie est éliminée sous forme de métabolites : déséthyléneciprofloxacine, sulphociprofloxacine, oxociprofloxacine et formylciprofloxacine. Tous les métabolites sont actifs, mais à un degré moindre que la ciprofloxacine.

Élimination :

Après administration orale, 70 % de la ciprofloxacine sont éliminés sous forme inchangée, contre 77 % après perfusion intraveineuse. Après administration orale, 45 % de la ciprofloxacine sont éliminés inchangés dans les urines et 25 % dans les fèces. Après administration par perfusion intraveineuse, 62 % de la ciprofloxacine sont éliminés inchangés dans les urines et 15 % dans les fèces. Après administration orale, 19 % de la ciprofloxacine sont éliminés dans les urines et les fèces sous forme de métabolites, contre 12 % après administration par perfusion intraveineuse. La présence d'un grand nombre de métabolites après administration orale indique l'existence d'un certain degré de métabolisme de premier passage, donnant lieu à la formation de sulphociprofloxacine.

La clairance totale de la ciprofloxacine est indépendante de la dose et reste inchangée en cas d'administrations répétées. La clairance rénale représente 60 % à 70 % de la clairance totale et elle est environ 3 fois plus élevée que la clairance de la créatinine. La clairance rénale s'opère par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire active.

La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine après administration orale unique ou répétée est de l'ordre de 3,4 à 6,9 heures. Après administration par perfusion intraveineuse unique et répétée, la demi-vie d'élimination est comprise entre 3 et 4,6 heures.

Caractéristiques pharmacocinétiques chez les patients à risque :

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), la demi-vie d'élimination peut être prolongée d'un facteur de 2.

La demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine ne change pas avec l'âge.

La pharmacocinétique de la ciprofloxacine chez l'enfant atteint de mucoviscidose diffère de celle observée chez l'enfant non atteint de mucoviscidose et les recommandations posologiques ne s'appliquent qu'aux enfants atteints de mucoviscidose. L'administration orale d'une dose 20 mg/kg deux fois par jour à l'enfant souffrant de mucoviscidose est comparable à une dose orale de 750 mg deux fois par jour chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité précliniques

Comme pour tous les autres inhibiteurs de la gyrase, la ciprofloxacine peut provoquer des lésions aux articulations en période de croissance chez les jeunes animaux.

La ciprofloxacine peut être neurotoxique et provoquer des lésions réversibles aux testicules en cas de dose plus élevée. Les études de mutagénicité n'ont pas révélé d'effet mutagène. Toutefois, comme un certain nombre de quinolones, la ciprofloxacine est phototoxique chez l'animal à des valeurs d'exposition qui concernent les sujets humains. L'effet phototoxique, photomutagène et photocarcinogène de la ciprofloxacine est comparable à celui des autres inhibiteurs de la gyrase. D'autres effets précliniques ont été observés uniquement à des expositions qui dépassaient largement l'exposition humaine maximale si bien que leur toxicité pour l'homme est négligeable.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide lactique (E 270)

Chlorure de sodium

Acide chlorhydrique (E 507) pour l'ajustement du pH

Eau ppi

6.2 Incompatibilités

Ciprofloxacine Hikma ne peut pas être mélangé avec des solutions instables à un pH de l'ordre de 4. Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres produits pharmaceutiques, à l'exception de ceux indiqués à la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas réfrigérer ou congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière jusqu'à l'emploi.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre Type I transparent avec bouchon en caoutchouc fermé par une capsule aluminium.
Boîte de 1, 5, 10 ou 20 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination

N'utiliser que si la solution est limpide et si le conditionnement n'a pas été endommagé.

Usage unique seulement. Toute solution non utilisée et le flacon doivent être éliminés en accord avec les exigences locales.

À utiliser immédiatement après l'ouverture du flacon.

Ciprofloxacine Hikma est compatible avec les liquides de perfusion suivants : solution de chlorure de sodium physiologique, solution de Ringer, solution de Ringer lactate, solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) ou à 10 % (100 mg/ml) et solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) avec une solution de chlorure de sodium à 0,225 % (2,25 mg/ml) ou à 0,45 % (4,5 mg/ml) et solution de fructose à 10 %. La compatibilité avec ces solutions a été prouvée à des concentrations de ciprofloxacine de 1 mg/ml. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée immédiatement après dilution, après 24 heures à une température de 2-8 °C et après 24 heures à température ambiante. Tant que la compatibilité avec d'autres solutions pour perfusion n'a pas été démontrée, la solution doit toujours être perfusée séparément.

La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration. La solution reconstituée est limpide.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tél. : +351 219 608 410
Fax : +351 219 615 102
e-mail : geral@hikma.pt

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
Boîte en carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[A compléter au niveau national]
ciprofloxacin

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de solution pour perfusion contient : ciprofloxacin lactate équivalent à 2 mg de ciprofloxacin.
Chaque flacon de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacin.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide lactique (E270), chlorure de sodium, acide chlorhydrique (E 507) et eau pour injections.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion.

5. MODE ET VOIE(S) D' ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Voir la notice ci-jointe.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière jusqu'à l'emploi.
Ne pas réfrigérer ou congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Toute solution non utilisée et le flacon doivent être éliminés en accord avec les exigences locales.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

Hikma Farmaceutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B - Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel.: +351 219 608 410
Fax: +351 219 615 102
geral@hikma.pt

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

N° du lot. {xxxxxx}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, solution pour perfusion
[A compléter au niveau national]
ciprofloxacin
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

N° du lot. {xxxxxxx}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Présentation de 200 mg/100 ml: 100 ml

6. AUTRES

NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Ciprofloxacin Hikma 200 mg/100 ml, solution pour perfusion **[A compléter au niveau national]**

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit . Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif .
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Ciprofloxacin Hikma et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ciprofloxacin Hikma
3. Comment utiliser Ciprofloxacin Hikma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ciprofloxacin Hikma
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE CIPROFLOXACINE HIKMA ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Ciprofloxacin Hikma est un antibiotique.

Ciprofloxacin Hikma est utilisé dans le traitement des infections graves et (ou) menaçant le pronostic vital causées par des micro-organismes sensibles à la ciprofloxacin. Les infections suivantes peuvent être traitées par perfusion intraveineuse (par le sang) de Ciprofloxacin Hikma :

- infections urinaires compliquées ;
- certaines infections des voies respiratoires basses, y compris la pneumonie ;
- infections de la peau et des tissus mous ;
- infections osseuses.

Enfants et adolescents

Ciprofloxacin Hikma peut également être utilisé dans le traitement des infections aiguës des voies respiratoires basses causées par *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et adolescents de 5 à 17 ans atteints de mucoviscidose (aussi appelée fibrose kystique du pancréas), une maladie héréditaire qui affecte le fonctionnement de certaines glandes et touche les poumons, les glandes sudoripares et l'appareil digestif, causant des troubles digestifs et respiratoires chroniques.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER CIPROFLOXACINE HIKMA

N'utilisez jamais Ciprofloxacin Hikma :

- Si vous êtes allergique (hypersensible) à la ciprofloxacin ou à l'un des autres composants contenus dans Ciprofloxacin Hikma ou à d'autres médicaments de la famille des quinolones.
- Chez l'enfant de moins de 5 ans.

- Chez les enfants et adolescents jusqu'à la fin de la période de croissance, sauf pour le traitement d'infections aiguës des voies respiratoires basses causées par *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et adolescents de 5 à 17 ans atteints de mucoviscidose.
- Si vous avez des antécédents de tendinopathie liés à l'administration d'une fluoroquinolone.
- Si vous êtes enceinte ou si vous cherchez à le devenir.
- Si vous allaitez.
- Si Ciprofloxacine Hikma et de la tizanidine (pour le traitement des spasmes musculaires) sont administrées simultanément.

Faites attention avec Ciprofloxacine Hikma

Vous devriez consulter votre médecin si l'une des précautions et mises en garde suivantes s'appliquent ou se sont déjà appliquées à vous.

Avant le début du traitement – si vous souffrez ou si vous avez souffert de l'une des affections suivantes :

- convulsions (crises épileptiques), épilepsie ou autre maladie cérébrale, par exemple diminution de la circulation cérébrale, accident vasculaire cérébral ou sensibilité accrue aux convulsions, dans la mesure où les effets secondaires possibles de la ciprofloxacine peuvent causer des lésions cérébrales.
- augmentation de la fréquence cardiaque menaçant le pronostic vital (torsades de pointe). Si vous souffrez de cette affection, vous devez consulter votre médecin.
- myasténie grave (type particulier de faiblesse musculaire). La ciprofloxacine peut exacerber les symptômes de cette maladie. En cas de symptômes indiquant une exacerbation de la myasténie grave, vous devez consulter votre médecin.
- troubles hépatiques antérieurs. Si des symptômes surviennent, tels que le jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, vous devez immédiatement consulter votre médecin.
- trouble rénal significatif. Votre médecin vérifiera soigneusement votre fonction rénale.
- déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (maladie héréditaire des globules rouges causée par un déficit de cette enzyme). Si vous ou un membre de votre famille souffrez de cette maladie, vous devez consulter votre médecin. La destruction étendue des globules rouges (réaction hémolytique) peut survenir et provoquer une anémie. L'anémie se traduit par une faiblesse et, dans des cas plus graves, par un essoufflement et la pâleur de la peau.

Pendant ou après le traitement – si l'une des affections suivantes survient :

- humeur dépressive ou confusion après l'administration de Ciprofloxacine Hikma. Dans ce cas, vous devez consulter immédiatement votre médecin.
- douleur temporaire et inflammation des tendons, en particulier du tendon d'Achille. Ce médicament peut causer ces effets secondaires, notamment si vous êtes âgé ou si vous prenez des médicaments du groupe des corticoïdes tels que de l'hydrocortisone.
- Si vous présentez ces symptômes, vous devez immédiatement consulter votre médecin et mettre la jambe concernée au repos.
- diarrhée sévère et persistante pendant le traitement, avec présence éventuelle de sang et de mucus dans les selles. Dans ce cas, vous devez consulter immédiatement votre médecin, car il peut s'agir d'une inflammation grave du côlon (colite pseudomembraneuse). Cette affection menace le pronostic vital et peut avoir une issue fatale.
- sensibilité accrue de la peau au soleil et aux rayonnements ultraviolets. Vous devez éviter les expositions prolongées au soleil, aux lampes solaires ou à d'autres sources de rayonnements ultraviolets.
- Si l'exposition au soleil ou aux rayonnements ultraviolets est inévitable, vous devez utiliser un écran solaire pour vous protéger.
- Si néanmoins des symptômes surviennent, tels que fièvre, éruption cutanée, démangeaison, apparition de petits boutons rouges sur la peau, vous devez consulter votre médecin car le traitement pourra devoir être arrêté.

- réactions allergiques dès la première administration du médicament. Dans ce cas, vous devez immédiatement consulter votre médecin. Les signes de ces réactions sont les suivants : baisse marquée de la pression artérielle, pâleur, agitation, pouls faible ou rapide, peau moite et froide, vertiges. Dans de très rares cas, ces réactions allergiques peuvent causer un choc mettant en jeu le pronostic vital.
- réactions locales après l'administration du médicament. Ces réactions peuvent survenir particulièrement si la durée de la perfusion est inférieure à 30 minutes. Elles peuvent prendre la forme de réactions cutanées localisées telles qu'une rougeur de la peau, une irritation ou des douleurs et disparaissent généralement rapidement après l'arrêt de la perfusion. Si ces réactions réapparaissent ou s'accroissent lors de l'administration suivante, aucune autre perfusion ne doit être administrée.
- crystallurie (présence de cristaux dans l'urine avec douleur à la miction). Dans ce cas, consultez votre médecin pour une analyse d'urine. Par ailleurs, vous devez boire suffisamment de liquide (environ 1,5 à 2 litres par jour).
- examen bactériologique à *Mycobacterium tuberculosis*. Veuillez avertir votre médecin en cas de traitement par Ciprofloxacine Hikma car cet examen bactériologique peut donner un résultat faux négatif.

Utilisation d'autres médicaments

Si Ciprofloxacine Hikma et l'un des médicaments suivants sont administrés en même temps, des précautions particulières doivent être prises :

- théophylline (pour le traitement de l'asthme), clozapine (pour le traitement de la schizophrénie), tacrine (pour le traitement des symptômes de la maladie d'Alzheimer), ropinirol (pour le traitement de la maladie de Parkinson) et tizanidine (pour le traitement des spasmes musculaires).

Si vous utilisez ces médicaments en même temps que la ciprofloxacine, une surveillance des signes de surdosage sera effectuée. Les médicaments mentionnés ci-dessus sont transformés par une enzyme spécifique (CYP1A2). La ciprofloxacine inhibe cette enzyme. Par conséquent, la concentration des autres médicaments dans le sang peut augmenter.

- certains agents anti-inflammatoires (p. ex., ibuprofène, naproxène, mais pas l'acide acétylsalicylique), si la ciprofloxacine est administrée à très hautes doses. Cette association peut provoquer des crises d'épilepsie.
- cyclosporine (pour empêcher les rejets à la suite d'une transplantation d'organe). Dans ce cas, la fonction rénale doit être surveillée fréquemment (deux fois par semaine).
- anticoagulants oraux (pour empêcher le sang de coaguler, p. ex., warfarine). Cela peut conduire à un allongement du temps de saignement. Par conséquent, le temps de saignement doit être surveillé.
- glibenclamide (pour le traitement du diabète). Peut augmenter l'effet de la glibenclamide (taux trop faible de sucre dans le sang).
- probénécide (pour le traitement de la goutte). Le taux de ciprofloxacine dans le sang peut augmenter.
- phénytoïne (pour le traitement de l'épilepsie). Le taux de ce médicament dans le sang peut augmenter ou diminuer.
- caféine (utilisée comme stimulant), pentoxifylline (pour le traitement des troubles de la circulation dans les membres inférieurs) et mexilétine (pour le traitement de l'arythmie). Les taux sanguins de ces médicaments peuvent augmenter.
- méthotrexate (pour le traitement du cancer ou pour la suppression du système immunitaire). Votre médecin surveillera les signes de surdosage au méthotrexate.
- La ciprofloxacine peut inhiber l'élimination du méthotrexate par voie rénale, provoquant une augmentation du taux de méthotrexate dans le sang.
- Prémédication (médicaments utilisés pour l'induction de l'anesthésie) : en prémédication, il est conseillé de ne pas utiliser d'opiacés (p. ex., opium) ou d'opiacés associés à des anticholinergiques (p. ex., atropine ou hyoscine) en même temps que la ciprofloxacine, car les taux sériques de ciprofloxacine peuvent diminuer. La co-administration de ciprofloxacine et d'une benzodiazépine en prémédication peut agir sur les concentrations plasmatiques de

ciprofloxacine. Toutefois, dans la mesure où une clairance diminuée du diazépam, avec une demi-vie prolongée, ont été rapportées pendant la co-administration de ciprofloxacine et de diazépam, et dans de très rares cas de midazolam, une surveillance attentive du traitement par benzodiazépines est recommandée.

Si l'une des situations évoquées ci-dessus s'applique à vous, votre médecin pourra décider de vous prescrire un autre médicament ou d'ajuster la dose de Ciprofloxacine Hikma ou de l'autre médicament.

Il est préférable de ne jamais utiliser plusieurs médicaments en même temps sans consulter d'abord votre médecin.

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Grossesse et allaitement

Ciprofloxacine Hikma ne doit pas être prescrit à la femme enceinte. Vous devez consulter votre médecin si vous êtes enceinte ou si vous cherchez à le devenir.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

La ciprofloxacine passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter votre enfant pendant le traitement par ciprofloxacine, en raison du risque de malformation du cartilage articulaire et d'autres effets nocifs pour le nouveau-né allaité. Si vous allaitez, veuillez consulter votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La ciprofloxacine peut réduire l'attention. Si vous avez des vertiges, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines nécessitant toute votre concentration.

Informations importantes concernant certains composants de Ciprofloxacine Hikma

Si vous suivez un régime pauvre en sodium, veuillez tenir compte du fait que 100 ml de Ciprofloxacine Hikma contiennent 15,4 mmol (soit l'équivalent de 354 mg) de sodium.

3. COMMENT UTILISER CIPROFLOXACINE HIKMA

Posologie

La posologie de Ciprofloxacine Hikma est fonction de la gravité de l'infection, du type de l'infection, de la sensibilité du (des) germe (s), de votre âge, de votre poids et de votre fonction rénale.

La dose habituelle chez l'adulte est comprise entre 200 et 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour. En cas d'infections très sévères, la dose peut être portée à une dose quotidienne maximale de 1 200 mg (400 mg trois fois par jour).

Enfants et adolescents

Pour le traitement des infections pulmonaires aiguës causées par *Pseudomonas aeruginosa*, chez les enfants et adolescents (5 à 17 ans) atteints de mucoviscidose : 15 mg de ciprofloxacine par kilo administrés deux fois par jour ou 10 mg de ciprofloxacine par kilo administrés trois fois par jour (maximum 1200 mg par jour).

Ajustement de la posologie

Si vous avez plus de 65 ans, votre médecin pourra vous prescrire une dose établie selon votre fonction rénale et la gravité de l'infection.

Si vous avez des problèmes rénaux, vous devez aviser votre médecin. Il (elle) pourra juger nécessaire d'ajuster la dose en cas de fonction rénale réduite.

Mode et voie d'administration

Ciprofloxacine Hikma doit être administrée par perfusion intraveineuse (dans une veine) de courte durée pendant 30 à 60 minutes.

Durée du traitement

La durée du traitement par Ciprofloxacine Hikma est fonction de la gravité de l'infection, de l'effet du traitement et de la sensibilité du (des) pathogène(s).

Le traitement doit durer au moins trois jours après la disparition des signes de l'infection.

Le traitement des infections pulmonaires aiguës chez les enfants et adolescents atteints de mucoviscidose dure entre 10 et 14 jours.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, Ciprofloxacine Hikma est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Des effets indésirables ont été rapportés chez 5 % à 14 % des patients traités par ciprofloxacine.

Les effets secondaires les plus fréquents concernent l'estomac et les intestins, le système nerveux et la peau et les tissus conjonctifs.

Pour plus de renseignements concernant les effets secondaires, prière de se reporter à la rubrique 2, sous « Faites attention avec Ciprofloxacine Hikma - Pendant ou après le traitement ».

La fréquence des effets secondaires est classée dans les catégories suivantes :

<u>Très fréquent</u>	Plus de 1 patient sur 10
<u>Fréquent</u>	Plus de 1 patient sur 100, mais moins de 1 patient sur 10
<u>Peu fréquent</u>	Plus de 1 patient sur 1 000, mais moins de 1 patient sur 100
<u>Rare</u>	Plus de 1 patient sur 10 000, mais moins de 1 patient sur 1 000
<u>Très rare</u>	Moins de 1 patient sur 10 000, incluant des cas isolés

Fréquents :

- troubles du goût (généralement réversible à l'arrêt du traitement), vertiges, maux de tête, difficulté à dormir (insomnie), agitation, confusion
- nausées, diarrhée
- éruption cutanée

Peu fréquents :

- infection due à certains champignons (moniliase)
- augmentation du nombre d'éosinophiles (éosinophilie), réduction du nombre de globules blancs (leucopénie) pouvant accroître le risque d'infections
- inflammation de la veine suite à la formation d'un caillot sanguin (thrombophlébite) ; la veine est souvent dure, douloureuse au toucher et rouge
- vomissements, troubles digestifs, gaz (flatulence), perte d'appétit, douleurs abdominales
- démangeaisons (prurit), éruption cutanée avec apparition de boutons (éruption cutanée maculopapuleuse), urticaire
- douleurs articulaires (arthralgie)
- sensation générale de faiblesse, fatigue (asthénie), irritation ou douleur au site d'injection

- augmentation du taux de créatinine ou d'urée, résultats anormaux des tests mesurant la fonction hépatique, présence de pigments biliaires dans le sang (bilirubinémie) et augmentation du taux sanguin de certaines enzymes (phosphatases alcalines)
- embolie pulmonaire, respiration difficile (dyspnée), œdème pulmonaire, saignements de nez (épistaxis), expectorations de sang (hémoptysie) et hoquet.

Rares :

- diminution du nombre de globules rouges (anémie), augmentation du nombre de globules blancs (leucocytose), altération des valeurs de la prothrombine (facteur de coagulation), diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) avec hématomes ou tendance au saignement, augmentation du nombre de plaquettes (thrombocytose)
- gonflement des membres et du visage (œdème périphérique, œdème facial), gonflement brusque du visage ou de la gorge avec difficulté à respirer et (ou) démangeaison et éruption cutanée, souvent sous forme de réaction allergique (œdème angioneurotique), réactions allergiques, fièvre due à l'administration du médicament, réaction allergique grave avec difficulté respiratoire ou vertige (réaction anaphylactique)
- augmentation du taux de glucose sanguin (hyperglycémie)
- anxiété, cauchemars, dépression grave, hallucinations visuelles ou auditives
- diminution du goût, sensations anormales (paresthésie), tremblements, spasmes/convulsions (crises épileptiques), maux de tête graves (migraines)
- troubles de la vision tels que vision double (diplopie) et défaut de la vision des couleurs (chromatopsie)
- bourdonnements dans les oreilles (acouphènes), perte transitoire de l'ouïe (notamment des hautes fréquences)
- accélération du rythme cardiaque (tachycardie)
- évanouissement (syncope), élargissement du diamètre des vaisseaux sanguins (vasodilatation)
- essoufflement (dyspnée), gonflement du larynx avec difficulté à respirer (œdème laryngé)
- diarrhée sévère et persistante, avec présence possible de sang et de mucus, en raison d'une inflammation grave du côlon (colite pseudomembraneuse), infection due à certains champignons dans la bouche (moniliase buccale)
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère), ictère dû à la rétention de la bile (ictère cholestatique), nécrose des cellules du foie
- sensibilité accrue à la lumière (photosensibilité), érythème multiforme et érythème noueux
- douleur musculaire (myalgie), troubles articulaires (gonflement des articulations)
- insuffisance rénale aiguë, anomalie de la fonction rénale, pertes vaginales causées par une infection due à certains champignons (moniliase vaginale), présence de sang dans les urines (hématurie), présence de cristaux dans les urines avec douleur à la miction (crystallurie), infection du rein avec présence de sang dans les urines, fièvre et douleur dans le côté (néphrite interstitielle)
- transpiration

Très rares :

- diminution du nombre de globules rouges causée par leur destruction étendue (anémie hémolytique), diminution grave des globules sanguins (pancytopénie), disparition des globules blancs du sang caractérisée par une fièvre élevée brusque, un mal de gorge et l'apparition d'ulcères dans la bouche (agranulocytose)
- affection menaçant le pronostic vital caractérisée par une chute brusque de la tension artérielle, une pâleur, une agitation, un pouls faible ou rapide, une peau moite et froide, des vertiges par suite d'une allergie grave au médicament (choc anaphylactique), éruption cutanée avec démangeaisons, fièvre, gonflement des articulations, douleurs musculaires, éruption cutanée (symptômes similaires à ceux survenant en cas de maladie sérique)
- trouble du comportement et du contrôle de soi (réaction psychotique avec possible comportement à risque pour vous-même)
- trouble de l'odorat (parosmie), perte de l'odorat (anosmie, l'odorat revient généralement à l'arrêt du traitement), convulsions (état de grand mal convulsif), trouble de la marche

- (instabilité), augmentation de la pression dans le crâne (hypertension intracrânienne), perte de coordination (ataxie), sensibilité accrue à la stimulation (hyperesthésie), raideur (hypertonie)
- battements cardiaques irréguliers (arythmie ventriculaire), électrocardiogramme anormal, augmentation de la fréquence cardiaque mettant en jeu le pronostic vital (torsades de pointe). Ces effets secondaires surviennent essentiellement chez les patients à risque de certains troubles cardiaques.
 - inflammation des vaisseaux sanguins (vascularite) caractérisée par les phénomènes suivants : apparition de taches cutanées rouges dues à de petites hémorragies sous-cutanées (pétéchie), ampoules sanguinolentes (phlyctène hémorragique), nodules cutanés (papules), formation d'escarres (croûtes qui se détachent de la peau saine)
 - infection digestive due à certains champignons (moniliase gastro-intestinale), inflammation du pancréas (pancréatite)
 - inflammation du foie (hépatite), destruction des tissus du foie (nécrose des cellules hépatiques, provoquant rarement une insuffisance hépatique mettant en jeu le pronostic vital)
 - éruption cutanée avec taches rouges (humides) irrégulières (érythème (exsudatif) multiforme), apparition de nodules rouges et douloureux sur la peau (érythème noueux), affection sévère avec forte fièvre, apparition de taches rouges sur la peau, douleurs articulaires et (ou) infection des yeux (syndrome de Stevens-Johnson), affection grave avec fièvre et apparition d'ampoules sur la peau/desquamation de la peau (syndrome de Lyell), apparition de petites taches rouges violacées (pétéchie)
 - inflammation des tendons (tendinite, en particulier du tendon d'Achille), rupture partielle ou totale de tendons (en particulier du tendon d'Achille), exacerbation des symptômes de la myasthénie grave (type particulier de faiblesse musculaire), douleurs musculaires, inflammation de la gaine des tendons (téno-synovite)
 - augmentation du taux sanguin d'amylase (enzyme qui dégrade l'amidon) et de lipases (enzymes qui dégradent les graisses)
 - faiblesse (asthénie), altération transitoire de la fonction rénale ou insuffisance rénale transitoire, photosensibilité.

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER CIPROFLOXACINE HIKMA

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

Ne pas utiliser Ciprofloxacine Hikma après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

- Ne pas réfrigérer ni congeler.
- Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri de la lumière jusqu'à l'emploi.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient Ciprofloxacine Hikma

La substance active est la ciprofloxacine lactate.

Chaque flacon de 100 ml contient 200 mg de ciprofloxacine.

Les autres composants sont les suivants : acide lactique (E270), chlorure de sodium, acide chlorhydrique (E507) pour l'ajustement du pH et eau pour injections.

Qu'est ce que Ciprofloxacine Hikma et contenu de l'emballage extérieur

Ciprofloxacine Hikma est une solution pour perfusion stérile, limpide et incolore à légèrement jaune.

Elle est conditionnée dans un flacon en verre transparent et incolore de type I contenant 100 ml de solution.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Hikma Farmacêutica (Portugal), Lda.
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tél. : +351 219 608 410
Fax : +351 219 615 102
geral@hikma.pt

Pour plus d'informations sur ce médicament, prière de s'adresser au titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché.

Ce médicament est autorisé dans les États membres de l'Espace Économique Européen sous les noms suivants :

Autriche – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Infusionslösung
Allemagne – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Lösung zur Intravenösen Anwendung
Irlande – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Solution for Infusion
Italie – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Soluzione per Infusione Endovenosa
Royaume-Uni – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Solution for Infusion
Pays-Bas – Ciprofloxacin Hikma 200mg/100ml Oplossing voor Intraveneuze Infusie

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est {MM/AAAA}.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

N'utiliser que si la solution est limpide et si le conditionnement n'a pas été endommagé. Utiliser immédiatement après ouverture du flacon. Usage unique seulement.
Toute solution non utilisée et le flacon doivent être éliminés en accord avec les exigences locales.

Ciprofloxacin Hikma est compatible avec les liquides de perfusion suivants : solution de chlorure de sodium isotonique, solution de Ringer, solution de Ringer lactate, solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) ou à 10 % (100 mg/ml) et solution de glucose à 5 % (50 mg/ml) avec une solution de chlorure de sodium à 0,225 % (2,25 mg/ml) ou à 0,45 % (4,5 mg/ml) et solution de fructose à 10 %. La compatibilité avec ces solutions a été prouvée à des concentrations de ciprofloxacin de 1 mg/ml. La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée immédiatement après dilution, après 24 heures à une température de 2-8 C et après 24 heures à température ambiante. Tant que la compatibilité avec d'autres solutions pour perfusion n'a pas été démontrée, la solution doit toujours être perfusée séparément.
La solution reconstituée doit être inspectée visuellement pour vérifier l'absence de particules et un changement de couleur avant l'administration. La solution reconstituée doit être limpide.