

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA(LES) FORME(S) PHARMACEUTIQUE(S), LE(LES)
DOSAGE(S) DU(DES) MEDICAMENTS, LA(LES) VOIE(S) D'ADMINISTRATION, LE(LES)
DEMANDEUR(S), LE(LES) TITULAIRE(S) DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE
MARCHE DANS LES ETATS MEMBRES**

<u>Etat membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Contenu (Concentration)</u>
Royaume-Uni	Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemark		Ciprofloxacin	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	50 ml, 100 ml, 200 ml
Danemark		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	50 ml, 100 ml, 200 ml
Finlande		Nycomed Danmark ApS Langebjerg 1 DK-4000 Roskilde Danemark	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	50 ml, 100 ml, 200 ml
Norvège		Nycomed Pharma AS Drammensveien 852 NO-1372 Asker Norvège	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	50 ml, 100 ml, 200 ml
Suède		Nycomed AB Tegeluddvägen 17-21 S-102 53 Stockholm Suède	Ciprofloxacin Nycomed	2 mg/ml	Solution pour perfusion	Voie intraveineuse	50 ml, 100 ml, 200 ml

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE Ciprofloxacine Nycomed et des dénominations associées (voir annexe I)

La ciprofloxacine est une quinolone efficace *in vitro* contre un grand nombre de bactéries aérobies à gram négatif, ainsi que contre certains organismes à gram positif. La ciprofloxacine produit un effet bactéricide rapide en inhibant l'ADN-gyrase, entraînant ainsi l'inhibition de la synthèse d'ADN. La ciprofloxacine est absorbée rapidement et efficacement après son administration orale. On observe une corrélation linéaire entre la dose et la concentration plasmatique.

Actuellement, la prise en charge des patients atteints d'infections urinaires (IU) avec complications comprend un traitement empirique par un antibiotique à large spectre (fluoroquinolone) et un éventuel traitement ultérieur de 10 à 14 jours, en fonction des résultats de l'uroculture et de la sensibilité. Afin de prévenir l'échec du traitement et l'apparition d'une résistance, il est nécessaire que les patients observent le traitement et respectent le dosage.

Au cours de la procédure de saisine, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a été invité à :

1. présenter des données cliniques et étudier le rapport risque-bénéfice de la dose proposée pour les infections urinaires (IU). Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit étudier la sécurité et l'efficacité de la dose biquotidienne de 100 mg et la dose biquotidienne de 200 à 400 mg. Pendant cette étude, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra étudier les données relatives aux infections urinaires des voies supérieures et inférieures avec et sans complications.
2. présenter des données cliniques ainsi que le rapport risque-bénéfice de la dose quotidienne maximale pour l'adulte, afin de choisir entre la dose de 400 mg deux fois par jour ou de 400 mg trois fois par jour.

Le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché n'a présenté aucune donnée clinique en réponse aux questions relatives au rapport risque-bénéfice de la dose proposée pour les IU et de la dose quotidienne maximale pour adulte, cette demande étant considérée comme « générique » (produit de référence/initiateur Ciproxine de Bayer).

Pour justifier la posologie recommandée de 200 à 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pour le traitement des infections urinaires avec complications, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fourni une preuve scientifique substantielle. Un grand nombre d'études publiées ont démontré l'efficacité et la sécurité de la ciprofloxacine, en utilisant la dose intraveineuse de 200 à 400 mg deux fois par jour et la dose orale correspondante de 250 à 500 mg deux fois par jour pour le traitement des infections urinaires. D'autres recherches dans la littérature ont montré que seule une minorité des dossiers publiés mentionnait l'utilisation de la dose intraveineuse de 100 mg de ciprofloxacine deux fois par jour ; par exemple, Martindale indique que la dose intraveineuse usuelle pour l'adulte est comprise entre 100 mg et 400 mg deux fois par jour, mais les posologies ne sont pas spécifiquement liées au traitement des infections urinaires. Aucune étude clinique utilisant la dose intraveineuse de 100 mg deux fois par jour pour le traitement des infections urinaires avec complications n'a été identifiée.

La pratique médicale en matière de traitement des UI par la ciprofloxacine a changé et progressé depuis sa première autorisation en 1987. La posologie recommandée de 200 à 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour est conforme à la pratique médicale actuelle, soutenue par la littérature publiée depuis le milieu des années quatre-vingt-dix à ce jour.

De plus, une réponse clinique dose-dépendante des fluoroquinolones dans le traitement des IU avec complications a été identifiée dans un essai clinique de Frankenschmidt et coll. (1). Selon les études pharmacodynamiques, la ciprofloxacine, comme les autres fluoroquinolones, présente une activité

antimicrobienne dépendant de la concentration. Ainsi, le rapport AUC/MIC est déterminant pour l'efficacité et il est donc essentiel d'obtenir des concentrations substantielles au site des pathogènes cibles. L'activité antimicrobienne des fluoroquinolones dans l'urine diminue en fonction du pH et de divers solubles, principalement les cations. De plus, dans l'IU avec complications, la formation d'un biofilm pourrait jouer un rôle important dans les cas où la sensibilité des pathogènes est plusieurs fois inférieure à celle des cellules planctoniques ou de culture. Naber et coll. (2) a déterminé les titres bactéricides urinaires (TBU) de différentes fluoroquinolones et a conclu que pour une souche hautement sensible de *E. coli*, une dose faible de ciprofloxacine, par exemple 100 mg deux fois par jour, pouvait suffire au traitement de l'IU sans complications, alors que pour le traitement de l'IU avec complications due à *Pseudomonas aeruginosa*, une dose biquotidienne minimale de 500 mg de ciprofloxacine était nécessaire (soit une dose intraveineuse biquotidienne de 400 mg).

On a montré que l'exposition aux quinolones à des concentrations subinhibitrices augmentait de façon significative le taux de mutation pour *E. coli*, les staphylocoques, les pneumocoques et *Mycobacterium* spp., ainsi que la sélection de résistance *per se* (3). L'importance de l'utilisation de régimes posologiques de fluoroquinolones donnant lieu à des concentrations *in vivo* dépassant les concentrations de prévention des mutations, évitant ainsi les mutants de première étape, est actuellement soulignée par les principaux experts en ce domaine.

Une posologie adéquate, permettant d'obtenir une efficacité clinique optimale et de prévenir l'apparition d'une résistance antimicrobienne, est donc essentielle pour le patient et pour la société, compte tenu de l'augmentation actuelle des uropathogènes résistants.

Pour justifier la dose maximale proposée de 1 200 mg (400 mg trois fois par jour) au lieu de 800 mg, le demandeur/titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a fait référence à la littérature publiée.

Aucune étude clinique sur le traitement des infections urinaires avec complications ou mettant en jeu le pronostic vital avec l'importante dose intraveineuse maximale proposée de 1 200 mg [ou 1 500 mg par voie orale], n'a été incluse ou étudiée. En revanche, les données publiées présentées démontraient la sécurité et l'efficacité de haute dose de ciprofloxacine (dose quotidienne avec ou sans possibilité de passage à l'administration orale dans différentes infections graves et mettant en jeu le pronostic vital (pneumonie sévère, neutropénie, exacerbations aiguës bactériennes de bronchite chronique, infections des structures cutanées et infections cutanées communautaires avec complications, infections chez les patients cancéreux et bactériémie)). Le traitement a été bien toléré, les effets indésirables les plus courants étant des troubles gastro-intestinaux. Les fréquences d'événements indésirables probablement et/ou sans doute liés au médicament ne présentaient pas une différence nette entre les patients traités par ciprofloxacine et les groupes de comparaison.

Compte tenu de l'augmentation des cas de résistance à la quinolone chez les pathogènes urinaires en Europe, un régime posologique optimal est donc considéré comme essentiel, tout sous-dosage pouvant donner lieu à une diminution de la réponse clinique et présentant un risque d'apparition de souches résistantes. Le développement de la résistance n'a pas de lien avec l'utilisation d'une quantité absolue d'agents de quinolone également stimulée par des facteurs pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PC/PD). Les données PC/PD actuelles insistent sur l'importance d'une posologie adéquate afin de limiter l'émergence de la résistance.

Ces recommandations sont conformes aux directives de traitement actuelles, avec la pratique clinique dans la plupart des pays européens et avec les recommandations des produits originaux et génériques à base de ciprofloxacine déjà approuvés en Europe. La dose quotidienne de 1 200 mg ne doit en revanche jamais être dépassée.

Références (la liste n'est pas exhaustive)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections *J Urol* 1997; 158: 1494-1499.
2. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU).

EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). Eur Urol. 2001 Nov;40(5):576-88.
3. Marcusson LL et al. Mutant prevention concentrations of ciprofloxacin for urinary tract infection isolates of Escherichia coli. 2001; J. Antimicrob. Chemother. 2005; 55:938-943.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- Le corpus de la littérature publiée et les données relatives à la résistance présentées suffisent à justifier l'efficacité et la sécurité du régime posologique de 200 à 400 mg de ciprofloxacine deux fois par jour pour le traitement des IU avec complications.
- Ce produit, étant une solution prévue pour une injection intraveineuse, doit être limité au traitement des IU avec complications.
- D'après les données publiées, qui ont mis en évidence pour la dose maximale proposée de 400 mg par voie intraveineuse trois fois par jour, une meilleure prévention de la résistance aux antibiotiques sans augmentation significative des réactions indésirables dans les infections graves et mettant en jeu le pronostic vital d'autres systèmes organiques, il n'y aucune raison de penser que ce profil favorable du rapport risque-bénéfice soit nettement différent dans le traitement des IU avec complications.

Le CHMP a recommandé la délivrance de(s) l'autorisation(s) de mise sur le marché et la modification du résumé des caractéristiques du produit, de l'étiquetage et de la notice de l'EMR. Celles-ci sont définies à l'annexe III pour Ciprofloxacine Nycomed et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III
MODIFICATIONS DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT,
ETIQUETAGE ET NOTICE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Le texte suivant sera inclus dans le résumé des caractéristiques du produit :

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement chez l'adulte des infections suivantes dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine, lorsqu'un traitement par voie orale est impossible ou incertain:

- Pneumonies dues à des bactéries aérobies à Gram négatif. La ciprofloxacine ne doit pas être privilégiée dans le traitement des pneumonies dues à *S. pneumoniae*.
- Infections urinaires compliquées
- Prostatites
- Entérites bactériennes
- Infections de la peau et des parties molles dues à des bactéries à Gram négatif
- Ostéomyélites
- Infections intra-abdominales (les infections dues à des bactéries anaérobies nécessitent un traitement antibiotique approprié)
- Infections chez les patients immuno-déprimés.

Enfants et adolescents

Exacerbation pulmonaire aiguë due à *Pseudomonas aeruginosa* chez les enfants et les adolescents (5-17 ans) atteints de mucoviscidose.

Ciprofloxacine Nycomed n'est pas indiqué dans le traitement d'autres infections dans cette catégorie d'âge.

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

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie de la ciprofloxacine intraveineuse est déterminée par la sévérité et le type d'infection, par la sensibilité du ou des agent(s) pathogène(s) et par l'âge, le poids et la fonction rénale du patient. Les différentes posologies recommandées chez l'adulte pour les diverses infections sont indiquées dans le tableau ci-dessous. Les posologies habituelles chez l'adulte varient de 200 à 400 mg deux fois par jour. Dans le cas d'infections très graves ou engageant le pronostic vital, la posologie peut atteindre 400 mg trois fois par jour. Le produit peut être perfusé directement et administré lors de perfusions de courte durée (30 à 60 minutes). La dose de 400 mg doit être administrée sur une période de 60 minutes. La première administration intraveineuse peut être suivie d'un traitement oral. Le produit ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments chimiquement ou physiquement instables à un pH de 3,9-4,5 (voir section 6.2). Cependant, Ciprofloxacine 2 mg/ml, solution pour perfusion s'est avérée être compatible avec la solution de Ringer, avec la solution de chlorure de sodium 0,9 %, avec les solutions de glucose à 5 % et à 10 %, avec la solution glucose-saline et avec la solution de fructose à 10 %. La solution pour perfusion doit toujours être administrée séparément si sa compatibilité n'a pas été prouvée. Toute partie du produit non utilisée doit être éliminée immédiatement après utilisation.

Adulte

Les posologies suivantes sont recommandées pour les types d'infections mentionnés:

Indication	Dose intraveineuse (mg de ciprofloxacine)
Pneumonies dues à des germes aérobies à Gram négatif	200 à 400 mg deux fois par jour
Infections urinaires compliquées	200 à 400 mg deux fois par jour
Infections respiratoires hautes et basses (selon la sévérité et la sensibilité de l'agent pathogène)	200 à 400 mg deux fois par jour
Infections respiratoires basses dues à <i>Pseudomonas</i> chez les patients atteints de mucoviscidose*	400 mg deux fois par jour

Autres infections (détaillées dans la section 4.1)	200 à 400 mg deux fois par jour.
--	----------------------------------

* Bien que la pharmacocinétique de la ciprofloxacine reste inchangée chez les patients adultes atteints de mucoviscidose, le faible poids de ces patients doit être pris en compte pour la détermination de la posologie.

Insuffisance rénale

Les adaptations posologiques suivantes sont recommandées :

Clairance de la créatinine ml/min	Adaptation posologique recommandée
Clairance de la créatinine de 31 à 60 ml/min (créatininémie de 120 à 170 µmol/l)	Dose quotidienne maximale par voie intraveineuse : 800 mg, en deux prises
Clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min (créatininémie > 175 µmol/l)	Dose quotidienne maximale par voie intraveineuse : 400 mg*

*Patients sous hémodialyse : le jour de la dialyse, la dose de Ciprofloxacine Nycomed doit être administrée par voie intraveineuse après la séance de dialyse.

Le suivi des taux sériques du médicament est le moyen le plus fiable pour adapter la posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Sujets âgés

Bien que les concentrations plasmatiques de ciprofloxacine soient plus élevées chez les sujets âgés, aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

L'administration de Ciprofloxacine Nycomed est déconseillée chez l'enfant de moins de 18 ans.

Il a été démontré que la ciprofloxacine, comme les autres médicaments de sa catégorie, provoquait une arthropathie sur les articulations portantes des animaux immatures.

Cependant, l'analyse des données de sécurité d'emploi disponibles sur la ciprofloxacine chez des patients de moins de 18 ans, dont la plupart étaient atteints de mucoviscidose, n'a pas mis en évidence de lésions du cartilage ou des articulations liées à l'administration de ce médicament.

Les données cliniques et pharmacocinétiques sont en faveur de l'utilisation de la ciprofloxacine chez les enfants et adolescents (5-17 ans) atteints de mucoviscidose présentant une exacerbation pulmonaire aiguë associée à une infection à *P. aeruginosa*, à une dose de 10 mg/kg administrée par voie intraveineuse, trois fois par jour (dose quotidienne maximale de 1200 mg). Voir sections 4.4 et 5.2. La perfusion doit être administrée en 60 minutes.

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**BOITE EN CARTON {flacons de 50 ml, 100 ml et de 200 ml}****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml, solution pour perfusion
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

Ciprofloxacin

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

1 ml : Ciprofloxacin lactate équivalent à 2 mg de ciprofloxacin

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Acide chlorhydrique, acide lactique, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion
Flacon de 50 ml
Flacon de 100 ml
Flacon de 200 ml

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 TENU 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

Ne pas utiliser si des cristaux sont présents.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Jeter toute quantité inutilisée du produit immédiatement après usage.

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

[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

[A compléter au niveau national]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

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

ETIQUETTE {flacons de 50 ml, de 100 ml et de 200 ml}

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

Ciprofloxacin Nycomed 2 mg/ml, solution pour perfusion
[Voir annexe I – A compléter au niveau national]

voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP.

4. NUMERO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

50 ml
100 ml
200 ml

6. AUTRES

NOTICE

Le texte suivant sera inclus dans la notice :

1. QU'EST-CE QUE LA CIPROFLOXACINE ET DANS QUEL CAS EST-ELLE UTILISEE ?

Ciprofloxacin est un antibiotique appartenant à la famille des quinolones. Son action consiste à tuer les bactéries qui peuvent occasionner des infections.

Ciprofloxacin Nycomed est utilisé dans le traitement de plusieurs types d'infections chez les adultes telles que les pneumonies, certains types d'infections urinaires, les infections de la prostate, les infections abdominales et autour de l'intestin, certaines infections de la peau, les infections osseuses et les infections chez les patients présentant un système immunitaire défaillant.

Chez les enfants et les adolescents (âgés entre 5 et 17 ans) atteints de mucoviscidose, Ciprofloxacin Nycomed peut également être utilisé pour traiter certains types d'infections pulmonaires.

3. COMMENT UTILISER LA CIPROFLOXACINE

Ciprofloxacin Nycomed sera prescrit par votre médecin ou par un spécialiste. La dose et la durée du traitement dépendent de la gravité et du type de votre infection. Toutefois, il est important que vous preniez complètement votre traitement, même si vous commencez à vous sentir mieux après quelques jours, sinon vos symptômes peuvent revenir.

Adultes

Infections urinaires compliquées, infections respiratoires, pneumonies et autres infections
200 à 400 mg deux fois par jour.

La dose quotidienne maximale pour les infections très graves ou pouvant mettre en jeu la vie, peut atteindre 1200 mg par jour, administrée par doses de 400 mg, trois fois par jour

Adolescents et enfants (entre 5 et 17 ans) :

Exacerbation pulmonaire aiguë chez les patients pédiatriques atteints de mucoviscidose:

10 mg/kg 3 fois par jour (maximum 1200 mg par jour) ou 10 mg/kg par voie intraveineuse 3 fois par jour (maximum 1200 mg par jour), suivis par voie orale de 20 mg/kg 2 fois par jour (maximum 1500 mg par jour).

Durée du traitement

Adultes

La durée habituelle du traitement est entre 5 et 7 jours, mais elle peut être plus longue en fonction de la persistance ou de la gravité de votre infection.

Enfants et adolescents (entre 5 et 17 ans) :

La durée du traitement pour certaines infections pulmonaires chez les enfants et les adolescents atteints de mucoviscidose est de 10 à 14 jours.