

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CILOXAN 3 mg/ml solution pour gouttes ophtalmiques et auriculaires.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 3 mg de ciprofloxacine (sous forme de chlorhydrate).

Excipient à effet notoire: ce médicament contient 0,06 mg de chlorure de benzalkonium par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour gouttes ophtalmiques et auriculaires.

Solution transparente, incolore à jaune pâle.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Utilisation oculaire :

**Adultes, nouveau-nés (0-27 jours), nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois), enfants (2 à 11 ans) et adolescents (12 à 16 ans) :**

CILOXAN est indiqué dans le traitement d'ulcères cornéens, et d'infections superficielles de l'œil et de ses annexes causées par des souches sensibles ou présumées sensibles à la ciprofloxacine, en particulier *Pseudomonas aeruginosa* et d'autres microorganismes à Gram négatif résistants aux traitements habituels.

#### Utilisation otique :

**Adultes et enfants à partir de 1 an :**

CILOXAN est également indiqué dans le traitement d'otite externe diffuse ou localisée, accompagnée d'une forte réaction inflammatoire et causée par des souches sensibles à la ciprofloxacine, ainsi que dans le traitement d'une poussée aiguë d'otite moyenne chronique.

Dans ce cas, une sécrétion mucopurulente passe par le tympan perforé.

*Pseudomonas aeruginosa* est un des microorganismes les plus probables que l'on retrouve dans ce cas. CILOXAN peut également être utilisé sous le strict contrôle d'un otologiste en cas d'autres infections auriculaires dans lesquelles *Pseudomonas aeruginosa* et/ou d'autres germes sensibles peuvent être démontrés ou sont suspectés (p.ex. en cas de drains transtympaniques suppurants). Il faut être conscient qu'il ne s'agit pas d'un traitement de routine dans ce cas et qu'une utilisation incorrecte doit donc être évitée.

Il faut tenir compte des directives officielles concernant l'utilisation correcte d'agents antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Lorsque l'anneau cranté de sécurité enfant se détache après avoir retiré le bouchon, cet anneau doit être enlevé avant d'utiliser le produit.

#### Utilisation oculaire :

**Adultes, nouveau-nés (0-27 jours), nourrissons et tout-petits (28 jours à 23 mois), enfants (2 à 11 ans) et adolescents (12 à 16 ans) :**

## Posologie

### Ulcères cornéens

CILOXAN doit être administré aux intervalles suivants, même pendant la nuit :

- Le 1<sup>er</sup> jour: instiller 2 gouttes dans l'œil atteint toutes les 15 minutes pendant les 6 premières heures ; et ensuite 2 gouttes toutes les 30 minutes pendant le reste de la journée.
- Le 2<sup>e</sup> jour: instiller 2 gouttes par heure dans l'œil atteint.
- Du 3<sup>e</sup> au 14<sup>e</sup> jour: instiller 2 gouttes toutes les 4 heures dans l'œil atteint.
- Si le traitement dure plus de 14 jours, les quantités peuvent être ajustées selon le souhait du médecin traitant.

### Infections bactériennes superficielles de l'œil et de ses annexes

Durant les 2 premiers jours, instiller 1 ou 2 goutte(s) dans le sac conjonctival de l'œil (des yeux) infecté(s) toutes les 2 heures pendant la journée. Ensuite, 1 ou 2 goutte(s) toutes les 4 heures pendant la journée, jusqu'à ce que l'infection bactérienne ait disparu. Le traitement doit encore être poursuivi pendant 2 jours après l'amélioration de l'infection.

### Mode d'administration

Afin d'éviter toute contamination du compte-gouttes et de la solution, il faut veiller à ce que le compte-gouttes du flacon n'entre pas en contact avec les paupières, les zones avoisinantes ou d'autres surfaces. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

Si plusieurs préparations ophtalmiques doivent être utilisées, il faut attendre au moins 5 minutes entre deux applications. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier, voir rubrique 4.5.

### **Utilisation otique :**

#### Posologie

#### **Adultes et enfants à partir de 1 an :**

D'abord nettoyer soigneusement le conduit auditif externe. Il est plus agréable d'instiller la solution à température ambiante, ou mieux encore à la température du corps, afin d'éviter ainsi la stimulation vestibulaire. Instiller le produit dans le conduit auditif externe comme suit : 3 à 4 gouttes, 2 à 4 fois par jour, ou plus fréquemment si nécessaire. Le patient doit d'abord se coucher sur le côté opposé à la lésion et devra de préférence rester dans cette position pendant 5 à 10 minutes. Après nettoyage local, un morceau de gaze roulé et imprégné ou un tampon d'ouate hydrophile peut également être introduit dans le conduit auditif. En général, le morceau de gaze ou le tampon d'ouate est laissé en place pendant 1 à 2 jours, mais il doit être imprégné du produit jusqu'à saturation 2 fois par jour. La durée du traitement ne dépasse généralement pas 5 à 10 jours. Dans certains cas, le traitement peut être prolongé mais alors, il vaut mieux vérifier la sensibilité de la flore locale. Comme pour toutes les préparations antibactériennes, une utilisation prolongée peut entraîner une prolifération de microorganismes non sensibles ou de champignons.

#### Mode d'administration

Afin d'éviter toute contamination du compte-gouttes et de la solution, il faut veiller à ce que le compte-gouttes du flacon n'entre pas en contact avec le pavillon de l'oreille ou le conduit auditif externe, les zones avoisinantes ou d'autres surfaces. Garder le flacon bien fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

#### **Utilisation en cas d'insuffisance hépatique et rénale**

Aucune étude évaluant l'utilisation de CILOXAN chez des patients atteints de troubles de la fonction hépatique ou rénale n'a été réalisée.

### Utilisation chez les sujets âgés

Les études cliniques ont montré qu'aucune modification de la dose ne s'impose chez les sujets âgés.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité aux quinolones.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

#### Généralités :

- Exclusivement destiné à une utilisation oculaire et otique. Ne pas injecter ni avaler.
- Des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement fatales (anaphylactiques), dont certaines survenant après la première dose, ont été observées chez des patients recevant un traitement à base de quinolones par voie systémique. Certaines réactions se sont accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème pharyngé ou facial, d'une dyspnée, d'une urticaire et d'un prurit. Seuls quelques patients présentaient des antécédents de réactions d'hypersensibilité.
- Les réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Il faudra procéder à une administration d'oxygène et à une libération des voies respiratoires si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- Le traitement par ciprofloxacine doit être arrêté dès les premiers signes d'éruption cutanée ou en présence de tout autre signe de réaction d'hypersensibilité.
- Comme pour toutes les préparations antibactériennes, une utilisation prolongée peut entraîner une prolifération de souches bactériennes non sensibles ou de champignons. En cas d'apparition d'une surinfection, un traitement approprié doit être instauré.
- Des inflammations et déchirures tendineuses peuvent survenir lors d'un traitement systémique avec des fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, en particulier chez les patients âgés et les patients traités simultanément avec des corticostéroïdes. Par conséquent, le traitement par CILOXAN gouttes ophtalmiques et auriculaires doit être arrêté dès les premiers signes d'une inflammation tendineuse (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

#### Utilisation oculaire :

- L'expérience clinique acquise chez les enfants de moins de 1 an, en particulier chez les nouveau-nés, est très limitée.
- L'utilisation de CILOXAN gouttes ophtalmiques chez les nouveau-nés souffrant d'ophtalmie du nouveau-né, causée par des gonocoques ou la chlamydia, n'est pas recommandée dans la mesure où celle-ci n'a pas été évaluée chez de tels patients. Les nouveau-nés souffrant d'ophtalmie du nouveau-né doivent recevoir un traitement convenant à leur affection.
- Lors de l'utilisation de CILOXAN gouttes ophtalmiques, il convient de tenir compte du risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'apparition et à la propagation d'une résistance bactérienne.
- Chaque fois que l'évaluation clinique l'exige, le patient doit être examiné à l'aide d'une lampe à fente.
- Un précipité oculaire blanc local (résidu de médicament) a été observé chez des patients présentant un ulcère cornéen et utilisant fréquemment CILOXAN gouttes ophtalmiques. Celui-ci a disparu avec la poursuite de l'administration de CILOXAN gouttes ophtalmiques. Ce précipité n'empêche pas la poursuite de l'utilisation de CILOXAN et n'a aucun effet délétère sur la poursuite du processus de guérison.
- Le port de lentilles de contact est déconseillé pendant le traitement d'une infection oculaire. Par conséquent, il convient de conseiller aux patients de ne pas porter de lentilles de contact au cours du traitement par CILOXAN gouttes ophtalmiques.
- Ce médicament contient 0,3 mg de chlorure de benzalkonium par 5 ml, équivalent à 0,06 mg/ml. Le chlorure de benzalkonium peut être absorbé par les lentilles de contact souples et changer leur couleur. Dans le cas où les patients peuvent porter des lentilles de contact, ceux-ci doivent être

incités à les enlever avant d'appliquer CILOXAN gouttes ophtalmiques et à attendre au moins 15 minutes avant de les remettre. Le chlorure de benzalkonium peut également provoquer une irritation des yeux, surtout si le patient souffre du syndrome de l'œil sec ou de troubles de la cornée.

- Lorsque CILOXAN est utilisé dans l'œil, les mesures suivantes sont utiles, après l'instillation des gouttes ophtalmiques, pour réduire la résorption systémique :
  - Garder la paupière fermée pendant 2 minutes.
  - Comprimer le canal lacrymal avec le doigt pendant 2 minutes.

### Utilisation otique :

- La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 1 an n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité de ce produit chez les enfants âgés de 1 an et plus ont été établies dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Bien que l'on dispose de données très limitées chez des enfants âgés de moins de 1 an traités pour une otite externe aiguë, il n'y a pas de différences du point de vue du processus pathologique au sein de cette population de patients, qui empêcheraient l'utilisation de ce produit chez les enfants de moins de 1 an. Sur base de ces données très limitées, le médecin traitant devrait évaluer les avantages cliniques de l'utilisation du produit au regard des risques connus et potentiellement inconnus, lors de la prescription de ce produit chez des enfants de moins de 1 an.
- Une surveillance médicale étroite et régulière est requise lors d'une utilisation otique, afin d'établir l'éventuelle nécessité de recourir en temps opportun à d'autres mesures thérapeutiques.
- CILOXAN gouttes auriculaires contient du chlorure de benzalkonium qui peut être irritant et provoquer des réactions cutanées

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Etant donné la faible concentration systémique de la ciprofloxacine en cas d'administration topique oculaire ou otique, il est peu probable que des interactions médicamenteuses apparaissent.

Si plusieurs préparations ophtalmiques sont utilisées, il convient de respecter un intervalle d'au moins 5 minutes entre les applications des produits. Les pommades ophtalmiques doivent être appliquées en dernier.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de CILOXAN chez la femme enceinte. Les résultats des études effectuées chez l'animal avec la ciprofloxacine administrée par voie orale n'indiquent pas d'effets délétères directs sur la reproduction (voir rubrique 5.3). On s'attend à ce que l'exposition systémique à la ciprofloxacine soit faible après une utilisation topique. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter d'utiliser CILOXAN pendant la grossesse, sauf si l'avantage thérapeutique attendu dépasse le risque potentiel pour le fœtus.

### Allaitement

La ciprofloxacine est excrétée dans le lait maternel après administration orale. On ignore si la ciprofloxacine passe dans le lait maternel après une application topique oculaire ou otique. Un risque pour les nouveau-nés/nourissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le/de s'abstenir du traitement par CILOXAN en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

### Fertilité

Aucune étude n'a été réalisée chez l'être humain en vue d'évaluer l'effet de l'administration topique de ciprofloxacine sur la fertilité. L'administration par voie orale chez l'animal n'indique pas d'effets délétères directs sur la fertilité.

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

CILOXAN n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Comme pour tous les collyres, une vue temporairement floue ou d'autres troubles de la vue peuvent influencer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Lorsque la vue est brouillée après l'utilisation, le/la patient(e) doit attendre jusqu'à ce que la vue redevienne claire avant de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine.

Il n'existe pas d'effets connus de CILOXAN gouttes auriculaires sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Utilisation oculaire

##### **Résumé du profil de sécurité**

Dans le cadre des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient une gêne oculaire, une dysgueusie et un précipité cornéen, lesquels se sont manifestés respectivement chez environ 6 %, 3 % et 3 % des patients.

##### **Tableau récapitulatif des effets indésirables**

Les effets indésirables ci-dessous sont classés selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant. Ces effets indésirables ont été observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation.

##### **Après utilisation oculaire :**

<b>Classes de systèmes d'organes</b>	<b>Termes préférentiels MedDRA (v. 15.1)</b>
Affections du système immunitaire	<u>Rare</u> : hypersensibilité
Affections du système nerveux	<u>Peu fréquent</u> : céphalées <u>Rare</u> : vertiges
Affections oculaires	<u>Fréquent</u> : précipité blanc, gêne oculaire, hyperhémie oculaire <u>Peu fréquent</u> : kératopathie, kératite ponctuée, infiltrats cornéens, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème palpébral, vision trouble, douleur oculaire, sécheresse oculaire, tuméfaction oculaire, prurit oculaire, hyperlacrimation, sécrétion oculaire, formation de croûtes sur le bord palpébral, exfoliation palpébrale, œdème conjonctival, érythème palpébral <u>Rare</u> : toxicité oculaire, kératite, conjonctivite, défaut de l'épithélium cornéen, diplopie, hypoesthésie oculaire, asthénopie, hordeolum, irritation oculaire, inflammation oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Rare</u> : otalgie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<u>Rare</u> : hypersécrétion des sinus paranasaux, rhinite
Affections gastro-intestinales	<u>Fréquent</u> : dysgueusie

## Résumé des caractéristiques du produit

Classes de systèmes d'organes	Termes préférentiels MedDRA (v. 15.1)
	<u>Peu fréquent</u> : nausées <u>Rare</u> : diarrhée, douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Rare</u> : dermatite
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<u>Fréquence indéterminée</u> : affections tendineuses

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml gouttes ophtalmiques ont été établies chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au sein de cette population de patients.

### Utilisation otique

Dans le cadre des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents comprenaient un prurit auriculaire et une otorrhée, lesquels se sont manifestés chez environ 1 % des patients.

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant. Ces effets indésirables ont été observés au cours des études cliniques et de l'expérience post-commercialisation. Pour la description de la convention des catégories de fréquence, voir plus haut.

### **Après utilisation otique :**

Classes de systèmes d'organes	Termes préférentiels MedDRA (v. 15.1)
Affections du système nerveux	<u>Peu fréquent</u> : céphalées
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<u>Peu fréquent</u> : otalgie, congestion de l'oreille, otorrhée, prurit auriculaire <u>Fréquence indéterminée</u> : bourdonnements d'oreille
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<u>Peu fréquent</u> : dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<u>Peu fréquent</u> : pyrexie

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml gouttes auriculaires ont été établies chez 193 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au sein de cette population de patients.

### **Description d'effets indésirables choisis**

#### Utilisation oculaire

En cas d'administration locale de fluoroquinolones, de très rares cas de rash (généralisé), d'épidermolyse toxique, de dermatite exfoliative, de syndrome de Stevens-Johnson et d'urticaire se manifestent. Dans un certain nombre de cas isolés, une vision trouble, une baisse de l'acuité visuelle et un résidu de médicament ont été observés lors de l'utilisation oculaire de ciprofloxacine.

Un précipité oculaire blanc local (résidu de médicament) a été observé chez des patients présentant un ulcère cornéen et chez lesquels CILOXAN gouttes ophtalmiques était fréquemment administré. Celui-ci a disparu avec la poursuite de l'administration de CILOXAN. Ce précipité n'empêche pas la poursuite de l'utilisation de ce produit et n'a aucun effet délétère sur le déroulement clinique du processus de guérison.

## Résumé des caractéristiques du produit

### Utilisation otique

En cas d'utilisation otique, les composants induisent rarement une hypersensibilité. Néanmoins, comme c'est le cas pour toute substance appliquée sur la peau, une réaction allergique à l'un des composants du médicament est toujours possible.

### Utilisation oculaire et otique

Des réactions d'hypersensibilité graves et occasionnellement fatales (anaphylactiques), dont certaines survenant après la première dose, ont été observées chez des patients recevant un traitement systémique à base de quinolones. Certaines réactions se sont accompagnées d'un collapsus cardiovasculaire, d'une perte de connaissance, de picotements, d'un œdème pharyngé ou facial, d'une dyspnée, d'une urticaire et d'un prurit.

Des déchirures du tendon d'Achille, de tendons de l'épaule, de la main ou d'autres tendons, ayant nécessité une réparation chirurgicale ou ayant entraîné une invalidité prolongée, ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études menées avec des fluoroquinolones par voie systémique et l'expérience post-commercialisation acquise avec ces produits montrent que le risque de telles déchirures tendineuses peut être augmenté chez les patients qui reçoivent des corticostéroïdes, en particulier chez les patients gériatriques et dans le cas de tendons soumis à de fortes tensions, comme le tendon d'Achille. Jusqu'à présent, les données cliniques et post-commercialisation n'ont pas démontré de corrélation nette entre l'administration locale de CILOXAN et des effets indésirables au niveau du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif.

Une phototoxicité modérée à sévère a été observée chez des patients traités avec des quinolones par voie systémique. Toutefois, les réactions phototoxiques à la ciprofloxacine sont peu fréquentes.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

<b>Belgique</b>	<b>Luxembourg</b>
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé <a href="http://www.afmps.be">www.afmps.be</a> Division Vigilance: Site internet: <a href="http://www.notifieruneffetindesirable.be">www.notifieruneffetindesirable.be</a> , e-mail: <a href="mailto:adr@fagg-afmps.be">adr@fagg-afmps.be</a>	Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet: <a href="http://www.guichet.lu/pharmacovigilance">www.guichet.lu/pharmacovigilance</a>

## 4.9 Surdosage

### Symptômes:

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Compte tenu des caractéristiques de cette préparation, aucun effet toxique n'est attendu en cas de surdosage de ce produit dans l'œil/l'oreille, ni en cas d'ingestion accidentelle du contenu d'un flacon.

### Traitement:

En cas de surdosage local dans l'œil, CILOXAN peut être éliminé en rinçant à l'eau courante tiède. Le traitement de toute exposition sera symptomatique et de soutien.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-infectieux, autres anti-infectieux, code ATC : S03 AA 07

#### Mécanisme d'action

CILOXAN contient de la ciprofloxacine (une fluoroquinolone). L'action bactéricide et bactériostatique de la ciprofloxacine résulte d'une interférence avec l'ADN-gyrase, une enzyme utilisée par les bactéries pour la synthèse d'ADN. Il en résulte que les informations vitales des chromosomes bactériens ne peuvent plus être transmises, ce qui provoque une rupture dans le métabolisme des bactéries. La ciprofloxacine est active *in vitro* contre un large spectre de bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'efficacité d'un agent antibactérien au niveau de la cornée dépend non seulement de la CMI90 pour l'organisme, mais aussi de la concentration du médicament dans les cellules stromales. Les ions métalliques présents dans les solutions pour irrigation oculaire peuvent réduire considérablement la biodisponibilité des fluoroquinolones. Dès lors, l'efficacité clinique de la ciprofloxacine contre les infections profondes de l'œil pourrait être inférieure à celle constatée dans le cadre des tests de sensibilité aux antimicrobiens réalisés en laboratoire, en raison de l'interaction du médicament avec les ions métalliques.

#### Efficacité clinique contre des agents pathogènes spécifiques

Voir paragraphe « Sensibilité à la ciprofloxacine » ci-dessous.

#### Action antibactérienne contre d'autres agents pathogènes pertinents

Voir paragraphe « Mécanisme de résistance » ci-dessous.

#### Mécanisme de résistance

La résistance aux fluoroquinolones, en particulier à la ciprofloxacine, nécessite des modifications génétiques significatives au niveau d'un ou plusieurs des cinq principaux mécanismes bactériens : a) enzymes de la synthèse d'ADN, b) protéines protectrices, c) perméabilité de la cellule, d) efflux du médicament ou e) aminoside 6'-N-acétyltransférase médiée par plasmide, AAC (6')-Ib.

Les fluoroquinolones, dont la ciprofloxacine, diffèrent des aminosides, des  $\beta$ -lactamines, des macrolides, des tétracyclines, des sulfamides, du triméthoprime et du chloramphénicol, au niveau de leur structure chimique et de leur mécanisme d'action. Il en résulte que les microorganismes résistants à ces médicaments peuvent quand même être sensibles à la ciprofloxacine.

#### Concentrations critiques

Il n'existe pas de concentrations critiques officielles pour l'utilisation locale de ciprofloxacine. On utilise les concentrations critiques basées sur l'utilisation systémique mais l'application de celles-ci à une utilisation locale reste douteuse. Les CMI cliniques critiques de l'EUCAST pour cet antibiotique sont les suivantes :

<i>Staphylococcus species</i>	S $\leq$ 1 mg/l, R $\geq$ 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S $\leq$ 0,125 mg/l, R $\geq$ 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S $\leq$ 0,5 mg/l, R $\geq$ 0,5 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S $\leq$ 0,5 mg/l, R $\geq$ 0,5 mg/l
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	S $\leq$ 0,5 mg/l, R $\geq$ 1 mg/l

#### Sensibilité à la ciprofloxacine

La prévalence d'une résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces ; il est donc souhaitable de disposer d'informations locales sur la résistance, surtout



## Résumé des caractéristiques du produit

en cas de traitement d'infections graves. Si nécessaire, il faudra obtenir l'avis d'un spécialiste lorsque la prévalence de résistance locale est telle que l'utilité du médicament est douteuse dans plusieurs types d'infections au moins. Ci-dessous sont énumérées les espèces bactériennes qui ont été isolées lors d'infections oculaires externes.

Espèces généralement sensibles
<b>Microorganismes aérobies à Gram positif</b> <i>Corynebacterium accolens</i> <i>Corynebacterium auris</i> <i>Corynebacterium propinquum</i> <i>Corynebacterium pseudodiphtheriticum</i> <i>Corynebacterium striatum</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (sensible à la méticilline – MSSA) <i>Staphylococcus capitis</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> (sensible à la méticilline – MSSE) <i>Staphylococcus hominis</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> <i>Staphylococcus warneri</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus viridans</i> (groupe) <b>Microorganismes aérobies à Gram négatif</b> <i>Acinetobacter</i> species <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

Espèces pour lesquelles la résistance acquise peut poser problème
<b>Microorganismes aérobies à Gram positif :</b> <i>Staphylococcus aureus</i> (résistant à la méticilline – MRSA) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (résistant à la méticilline – MRSE) <i>Staphylococcus lugdunensis</i> <b>Microorganismes aérobies à Gram négatif :</b> Aucun <b>Autres microorganismes :</b> Aucun

Microorganismes dotés d'une résistance inhérente
<b>Microorganismes aérobies à Gram positif :</b> <i>Corynebacterium jeikium</i> <b>Microorganismes aérobies à Gram négatif :</b> Aucun <b>Autres microorganismes :</b> Aucun

### Population pédiatrique

#### **Usage oculaire**

La sécurité et l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml collyre ont été établies chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au sein de cette population de patients.

#### **Usage otique**

## Résumé des caractéristiques du produit

La sécurité et l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml collyre ont été établies chez 193 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté au sein de cette population de patients.

### Données issues d'études cliniques

Les données issues d'études cliniques sont résumées sous la section 4.8.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### **Utilisation oculaire:**

La ciprofloxacine est rapidement absorbée dans l'œil après une administration topique oculaire de CILOXAN 3 mg/ml solution pour gouttes ophtalmiques. Chez le lapin, les concentrations maximales étaient atteintes en 0,5 à 2 heures dans la plupart des tissus. Les concentrations systémiques sont faibles après une administration topique. Chez l'être humain, les taux plasmatiques de ciprofloxacine après l'instillation de 2 gouttes de ciprofloxacine 0,3 % solution toutes les 2 heures pendant deux jours puis toutes les 4 heures pendant cinq jours variaient de non mesurables (<1,0 ng/ml) à 4,7 ng/ml. La concentration plasmatique maximale moyenne de ciprofloxacine obtenue dans cette étude est environ 450 fois inférieure à celle observée après une administration orale unique de 250 mg de ciprofloxacine. Les propriétés pharmacocinétiques systémiques de la ciprofloxacine ont été bien étudiées. La ciprofloxacine est largement distribuée dans les tissus corporels. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est de 1,7 à 5,0 l/kg. La liaison aux protéines sériques est de 20-40 %. Le temps de demi-vie sérique de la ciprofloxacine est de 3-5 heures. Tant la ciprofloxacine que ses quatre métabolites principaux sont excrétés dans l'urine et les selles. La clairance rénale équivaut à environ deux tiers de la clairance sérique totale, tandis que la voie d'excrétion via la bile et les selles assure le pourcentage restant. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, la demi-vie d'élimination de la ciprofloxacine n'est que modérément augmentée en raison des voies d'élimination extrarénales. De même, chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, la demi-vie d'élimination n'est que légèrement augmentée.

La pharmacocinétique oculaire et les niveaux d'exposition systémique de la ciprofloxacine après administration topique oculaire de CILOXAN 3 mg/g pommade ophtalmique n'ont pas été étudiés.

### **Utilisation otique:**

Chez les enfants atteints d'une otite moyenne avec des drains transtympaniques qui ont été traités avec de la ciprofloxacine 3 mg/ml solution (3 gouttes 3 fois par jour durant 14 jours), on n'a pas détecté de concentrations plasmatiques de ciprofloxacine (limite de quantification de 5 ng/ml) [Force, RW 1995]. Chez les enfants souffrant d'otite purulente avec perforation du tympan et traités par ciprofloxacine 2 mg/ml solution (2 fois par jour durant 7 à 10 jours), on n'a pas détecté de concentration plasmatique circulante de ciprofloxacine jusqu'à la limite de quantification de 5 ng/ml. On ne s'attend pas à un passage systémique significatif de ciprofloxacine lors d'une utilisation normale.

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique concernant l'utilisation chez l'enfant.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés chez l'animal qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Il a été démontré qu'après administration orale, la ciprofloxacine et d'autres quinolones provoquent des arthropathies chez les jeunes animaux de la plupart des espèces ayant fait l'objet de tests. Le degré d'atteinte du cartilage s'est avéré dépendre de l'âge, de l'espèce et de la posologie. Avec 30 mg/kg de ciprofloxacine, l'effet sur les articulations s'est révélé minime. Lors d'une étude évaluant l'administration oculaire topique de ciprofloxacine 3 mg/ml collyre chez de jeunes beagles, aucune lésion articulaire n'a été mise en évidence. De même, aucune donnée n'indique que le mode d'administration ophtalmique ait un effet sur les points porteurs.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de benzalkonium

Edétate disodique

Mannitol

Acétate de sodium

Acide acétique

Acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau purifiée

### **6.2 Incompatibilités**

Incompatible avec des solutions alcalines (basiques).

### **6.3 Durée de conservation**

Non ouvert : 2 ans

Jeter 4 semaines après la première ouverture.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon avec compte-gouttes de 5 ml.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Novartis Pharma NV

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE163502

LU: 2006028399

- 0197181 : 1 flacon

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 27 août 1993  
Date de dernier renouvellement : 17 mai 2005.

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 06/2024