

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 octobre 2015

*ciprofloxacin*e

CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique

Tube de 3,5 g (CIP : 34009 359 227 7 9)

CILOXAN 0,3 POUR CENT, collyre

Flacon compte-gouttes de 5 ml (CIP : 34009 337 375 3 5)

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire

Flacon de 5 ml (CIP : 34009 360 130 3 2)

Laboratoire ALCON SAS

DCI	ciprofloxacin (chlorhydrate de)
Code ATC (2014)	CILOXAN 0,3 %, collyre et pommade ophtalmique : S01AX13 (médicament ophtalmologiques anti-infectieux) CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire : S02AA (médicament otologique anti-infectieux)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p><u>CILOXAN 0,3 %, collyre :</u> « Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacin. Adultes, adolescents (12-16 ans), enfants (2-11 ans), nourrissons et enfants en bas âge (28 jours à 23 mois) et nouveau-nés (0-27 jours). »</p> <p><u>CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique :</u> « Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacin. Adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an. »</p> <p><u>CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire :</u> « Traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an des otites externes aiguës, des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. »</p>

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique : 28/05/2002 CILOXAN 0,3 %, collyre : 24/06/1994 CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire : 28/11/2002 (procédures nationales) Modifications : 25/02/2014 : modifications des rubriques 4.4 à 4.9 du RCP (voir détails en annexe pour les modifications concernant les mises en garde et précautions d'emploi et les effets indésirables)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2014 CILOXAN 0,3 %, collyre et pommade ophtalmique : S : organes sensoriels S01 : médicaments ophtalmologiques SO1A : anti-infectieux SO1AX : autres anti-infectieux SO1AX13 : ciprofloxacine CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire : S : organes sensoriels S02 : médicaments otologiques S02AA : anti-infectieux

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 05/08/2010 (JO du 22/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 31/03/2010, la Commission a considéré que le SMR de CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique et CILOXAN 0,3 %, collyre était important dans leurs indications.

Dans son avis d'inscription du 19/10/2011, la Commission a considéré que le SMR de CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire était important dans son indication.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

CILOXAN 0,3 % collyre :

« Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.

Adultes, adolescents (12-16 ans), enfants (2-11 ans), nourrissons et enfants en bas âge (28 jours à 23 mois) et nouveau-nés (0-27 jours). »

CILOXAN 0,3 % pommade ophtalmique :

« Traitement antibactérien local des infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) dues à des germes sensibles à la ciprofloxacine.

Adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an. »

CILOXAN 3 mg/ml solution pour instillation auriculaire :

« Traitement antibactérien chez l'adulte et l'enfant à partir de 1 an des otites externes aiguës, des otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert. »

03.2 Posologie

Cf RCP.

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01 février 2010 au 31 janvier 2013).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, une actualisation des mentions du RCP a été réalisée, notamment dans les sections suivantes (voir détail en annexe) :

- effets indésirables,
- mises et garde et précautions d'emploi,

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette/ces spécialité(s).

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), ces spécialités ont fait l'objet de :

- 82 073 prescriptions pour CILOXAN 0,3 %, collyre,
- 25 353 prescriptions pour CILOXAN 0,3 %, pommade ophtalmique,
- 2 834 prescriptions pour CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections oculaires sévères (conjonctivites sévères, kératites, ulcères cornéens et abcès de cornée) et auriculaires (otites externes aiguës, otorrhées purulentes sur cavité d'évidement et sur les otites chroniques non ostéitiques à tympan ouvert) et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte¹²³.

Depuis les dernières évaluations par la Commission des 31 mars 2010 et 19/10/2011, la place de CILOXAN 0,3 % et CILOXAN 3 mg/ml dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Recommandations de l'AFSSAPS « Collyres et autres topiques antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Juillet 2004.

² Recommandations de l'AFSSAPS « antibiothérapie locale en ORL ». juillet 2004.

³ CMIT. Otites. In E.Pilly : Vivactis Plus Ed ; 2010 : pp 157 - 160

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents des 31/03/2010 et 19/10/2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

CILOXAN 0,3 %, collyre et pommade ophtalmique

Abcès de cornée

- ▀ L'abcès de cornée est une maladie grave qui peut entraîner la perte de la vision.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important dans l'abcès de la cornée.
- ▀ Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans l'abcès de la cornée.
- ▀ Les quinolones par voie locale ont une place importante dans la stratégie thérapeutique pour le traitement des abcès de cornée. Seule CILOXAN 0,3 % a une AMM dans cette indication.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CILOXAN 0,3 %, collyre et pommade ophtalmique, reste important dans cette indication.

Conjonctivites, ulcères de l'œil et blépharites d'origine bactérienne

- ▀ Les conjonctivites, les ulcères de l'œil et les blépharites d'origine bactérienne sont des infections oculaires superficielles qui peuvent entraîner des complications.
- ▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effet indésirable de ces spécialités dans ces infections est important.
- ▀ La ciprofloxacine est un antibiotique de deuxième intention dans les infections oculaires superficielles pour des raisons d'écologie microbienne.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses et non médicamenteuses dans ces indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les spécialités CILOXAN 0,3 % collyre et pommade ophtalmique reste important dans cette indication.

CILOXAN 3 mg/ml, solution pour installation auriculaire

- ▀ Les otites externes aiguës et les otorrhées purulentes d'origine bactérienne ne présentent pas de caractère habituel de gravité.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques. Cependant, CILOXAN 3 mg/ml est le seul antibiotique disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des otites externes aiguës en cas de perforation tympanique. En effet, l'autre fluoroquinolone, l'OFLOCET (ofloxacin), solution auriculaire en récipient unidose, disposant d'une AMM pour les otorrhées purulentes, est également utilisé hors AMM pour le traitement des otites externes aiguës.

Intérêt de santé publique attendu

En termes de santé publique, le fardeau représenté par les otites externes d'origine bactérienne est faible, malgré leur fréquence, en l'absence de caractère habituel de gravité. Elles sont néanmoins sources de consultations nombreuses et d'absentéisme scolaire.

La prise en charge des otites d'origine bactérienne ne figure pas parmi les priorités de santé publique établies.

En l'absence de données comparatives versus ofloxacine d'une part et de données dans les otites externes à tympan ouvert d'autre part, et sur la base d'une seule étude de non infériorité versus une association fixe de deux antibiotiques (aminoside/polypeptide) et d'un corticoïde, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire de la spécialité CILOXAN 3 mg/ml sur la morbidité dans les otites externes. L'impact de la spécialité CILOXAN 3 mg/ml sur la morbidité dans les otorrhées purulentes ne peut être estimé en raison de la faible qualité méthodologique des essais cliniques anciens présentés.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité CILOXAN 3 mg/ml dans ses indications.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire reste important cette indication.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

CILOXAN 0,3 % COLLYRE : Tableau de comparaison des RCP du 10/2008 et du 02/2014

<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi</p> <p>Ne pas injecter, ne pas avaler.</p> <p>Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri ou intra-oculaire.</p> <p>L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne. Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</p> <p>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</p> <p>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le port de lentilles de contact souples est déconseillé pendant la durée du traitement.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions <u>particulières d'emploi/emploi</u></p> <p><u>Générales</u></p> <p>Ne pas injecter, ne pas avaler.</p> <p>Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri ou intra-oculaire.</p> <p>L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.</p> <p>Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</p> <p>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</p> <p>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.</p> <p><u>Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiate. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.</u></p> <p><u>Peu de patients seulement</u> avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité. En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, le port de lentilles de contact souples est déconseillé pendant la durée du traitement.</p> <p><u>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</u></p> <p><u>Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</u></p> <p><u>Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par</u></p>
---	---

<p>Lors de l'instillation, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du flacon.</p> <p>L'expérience clinique chez les enfants âgés de moins de un an, en particulier les nouveau-nés, est très limitée. En l'absence d'évaluation, l'utilisation de ce collyre est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ou due à <i>Chlamydia trachomatis</i>. Ceux-ci doivent recevoir un traitement approprié.</p>	<p>fluroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, CILOXAN doit être interrompu au premier signe de tendinite.</p> <p>Liées au collyre :</p> <p>Le collyre ne doit pas être utilisé en injection péri- ou intra-oculaire.</p> <p>Lors de l'instillation, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du flacon.</p> <p>L'expérience clinique chez les enfants âgés de moins de un an, en particulier les nouveau-nés, est très limitée. En l'absence d'évaluation, l'utilisation de ce collyre est déconseillée chez les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale due à <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ou due à <i>Chlamydia trachomatis</i>. Ceux-ci doivent recevoir un traitement approprié.</p> <p>L'utilisation de ce collyre doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.</p> <p>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</p> <p>Lors de l'instillation, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du flacon.</p> <p>Liées aux excipients :</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer une irritation des yeux.</p> <p>Le port de lentilles de contact n'est pas recommandé durant un traitement pour une infection oculaire. Par conséquent, il doit être conseillé aux patients de ne pas porter de lentilles durant le traitement par CILOXAN.</p> <p>Le chlorure de benzalkonium peut teinter les lentilles de contact souples.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Sensation de brûlure, gêne oculaire, prurit, sensation de corps étranger, formation de croûtes palpébrales, de cristaux ou d'écaillés, précipités blancs qui disparaissent malgré la poursuite du traitement, hyperhémie conjonctivale, goût amer après instillation.</p> <p>Plus rarement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensation de piqure cornéenne, kératite ou kératopathie en général, réactions allergiques, œdème palpébral, larmoiement, photophobie, infiltration cornéenne, baisse de la vision, réactions d'hypersensibilité. - Nausées. <p>Très rarement :</p> <p>Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire.</p>	<p>4.8. Effets indésirables</p> <p>Sensation de brûlure, gêne oculaire, prurit, sensation de corps étranger, formation de croûtes palpébrales, de cristaux ou d'écaillés, précipités blancs qui disparaissent malgré la poursuite du traitement, hyperhémie conjonctivale, goût amer après instillation.</p> <p>Plus rarement :</p> <p>— Sensation de piqure cornéenne, kératite ou kératopathie en général, réactions allergiques, œdème palpébral, larmoiement, photophobie, infiltration cornéenne, baisse de la vision, réactions d'hypersensibilité.</p> <p>— Nausées.</p> <p>Très rarement Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous sont classés de la façon suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥1/1000 à <1/100), rares (≥1/10000 à <1/1000), très rares (<1/10000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après</p>

	commercialisation.	
	Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation oculaire de CILOXAN :	
	Classe de système d'organe	Terme préféré MedDRA
	Infections et infestations	Rare : orgelet, rhinite
	Affections du système immunitaire	Rare : hypersensibilité
	Affections du système nerveux	Fréquent : dysgueusie Peu fréquent : maux de tête Rare : vertiges
	Affections oculaires	Fréquent : dépôts cornéens, gêne oculaire, hyperémie oculaire Peu fréquent : kératopathie, infiltrats cornéens, coloration cornéenne, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème de la paupière, vision floue, douleur oculaire, sécheresse oculaire, gonflement des yeux, prurit oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, larmolement augmenté, écoulement oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, exfoliation de la paupière, œdème conjonctival, érythème de la paupière Rare : toxicité oculaire, kératite ponctuée, kératite, conjonctivite, affection de la cornée et de l'épithélium cornéen, dipopie, hypoesthésie oculaire, asthénopie, irritation oculaire, inflammation oculaire, hyperhémie conjonctivale
	Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare : douleurs auriculaires
	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Rare : hypersécrétion des sinus paranasaux
	Affections gastro-intestinales	Peu fréquent : nausées Rare : diarrhée, douleurs abdominales
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare : dermatite
	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Rare : intolérance au médicament
	Investigations	Rare : tests biologiques anormaux

<p>Cas isolés : Vision floue, diminution de l'acuité visuelle, présence de résidus de produit avec la ciprofloxacine utilisée par voie ophtalmique.</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation.</p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce collyre ont été évaluées chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.</p>	<p><u>Description de certains effets indésirables :</u></p> <p><u>Effets locaux :</u> Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généraliséegénéralisé), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire <u>sont très rarement observés.</u></p> <p><u>Cas</u>Dans des cas isolés-: Vision, une vision floue, diminutionune baisse de l'acuité visuelle, présence de et des résidus de produitmédicaments ont été observés avec la ciprofloxacine utiliséeadministrée par voie ophtalmique.</p> <p>En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, risque d'eczéma de contact, d'irritation. <u>Chez les patients avec ulcère cornéen ou nécessitant une administration fréquente du médicament, des précipités blancs (résidus de médicament) ont été observés mais ceux-ci disparaissent lors de la poursuite du traitement par CILOXAN. Le précipité n'empêche pas de continuer à utiliser CILOXAN et n'entrave pas le processus clinique de guérison.</u></p> <p><u>Effets systémiques :</u></p> <p><u>Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.</u></p> <p><u>Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille, ou d'autres tendons nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études et l'expérience post-commercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille. À ce jour, les données cliniques et post commercialisation n'ont pas démontré une association claire entre CILOXAN et les réactions indésirables musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.</u></p> <p><u>Population pédiatrique</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce collyre ont été évaluées chez 230 enfants âgés de 0 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p><u>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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr</u></p>
--	--

CILOXAN AURICULAIRE : Tableau de comparaison des RCP du 10/2008 et du 02/2014

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ne pas injecter, ne pas avaler.

L'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été évaluées.

Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.

Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.

Au moment de l'emploi, il faut éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.

L'efficacité et la tolérance chez les insuffisants rénaux et hépatiques n'ont pas été évaluées.

En utilisation auriculaire, un suivi médical est nécessaire afin de déterminer le besoin éventuel d'autres mesures thérapeutiques.

Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Générales

Ne pas injecter, ne pas avaler.

~~L'efficacité et la tolérance chez les enfants de moins de 1 an n'ont pas été évaluées.~~

~~Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.~~

~~Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.~~

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. ~~Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.~~

Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiate. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.

Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.

Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.

Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.

Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par fluoroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, CILOXAN doit être interrompu au premier signe de tendinite.

Liées à la solution pour instillation auriculaire :

En utilisation auriculaire, un suivi médical est nécessaire afin de déterminer le besoin éventuel d'autres mesures thérapeutiques.

L'innocuité et l'efficacité de ce produit ont été évaluées chez des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus dans des essais cliniques contrôlés. Bien que les données disponibles chez les patients âgés de moins de 1 an avec le CILOXAN dans le traitement de l'otite externe aiguë soient très limitées, il

n'existe pas de différence dans le déroulement de la maladie elle-même, dans cette population de patients qui empêcherait son utilisation. Sur la base de ces données très limitées, le médecin prescripteur doit évaluer le rapport bénéfice risque avant de prescrire CILOXAN à des patients âgés de moins de 1 an.

En raison de la présence de chlorure de benzalkonium, ce médicament peut provoquer des réactions cutanées.

Au moment de l'emploi, il faut éviter la mise en contact de l'embout avec l'oreille ou les doigts afin de limiter les risques de contamination.

L'efficacité et la tolérance chez les insuffisants rénaux et hépatiques n'ont pas été évaluées.

En utilisation auriculaire, un suivi médical est nécessaire afin de déterminer le besoin éventuel d'autres mesures thérapeutiques.

Si au bout de 10 jours les symptômes persistent, il faut revoir le patient pour réévaluer la pathologie et le traitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés avec une fréquence entre 0,3 % et 1,3 % ont été les suivants : démangeaison auriculaire, acouphène, céphalée et dermatite.

En usage auriculaire, les excipients sont rarement sensibilisants. Cependant, comme toute substance appliquée sur la peau, une réaction allergique à l'un des excipients de la préparation est toujours possible.

Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisé), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et urticaire sont très rarement observés.

4.8. Effets indésirables

~~Les effets indésirables rapportés avec une fréquence entre 0,3 % et 1,3 % ont été les suivants : démangeaison auriculaire, acouphène, céphalée et dermatite.~~

~~Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous sont classés de la façon suivante : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.~~

~~Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation auriculaire de CILOXAN:~~

Classe de système d'organe	Terme préféré MedDRA
Affections du système nerveux	Peu fréquent : maux de tête
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent : douleur auriculaire, congestion auriculaire, otorrhée, prurit auriculaire, Indéterminé : acouphènes
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent : dermatite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent : fièvre

~~Description de certains effets indésirables :~~

~~Effets locaux :~~

~~En usage auriculaire, les excipients sont rarement sensibilisants. Cependant, comme toute substance appliquée sur la peau, une réaction allergique à l'un des excipients de la préparation est toujours possible.~~

Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (~~généralisé~~**généralisée**), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et urticaire sont très rarement observés.

~~En usage auriculaire, les excipients sont rarement sensibilisants. Cependant, comme avec toute substance appliquée sur la peau, une réaction allergique à l'un des excipients de la préparation est possible.~~

~~Effets systémiques :~~

~~Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.~~

~~Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille, ou d'autres tendons nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémiques. Les études et l'expérience post-commercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille. À ce jour, les données cliniques et post commercialisation n'ont pas démontré une association claire entre CILOXAN et les réactions indésirables musculo-squelettiques et du tissu~~

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de CILOXAN 3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire ont été évaluées chez 193 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave due au produit n'a été observée chez patients.

[conjonctif.](#)

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de CILOXAN ~~3 mg/ml, solution pour instillation auriculaire~~ ont été évaluées chez 193 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave ~~due au produit~~ n'a été observée chez [ces](#) patients.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé \(ANSM\) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : \[www.ansm.sante.fr\]\(http://www.ansm.sante.fr\)](#)

CILOXAN POMMADE OPHTALMIQUE : TABLEAU DE COMPARAISON RCP 02/2008 ET 02/2014

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi	4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi
<p>L'utilisation de cette pommade ophtalmique doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.</p>	<p><u>Générales</u></p>
<p>Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</p>	<p>L'utilisation de cette pommade ophtalmique doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.</p>
<p>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</p>	<p>Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</p>
<p>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</p>	<p>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</p>
<p>Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.</p>	<p>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</p>
<p>Au cours du traitement, le port de lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'adsorption sur la lentille de certains composants de la pommade.</p>	<p>Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardio-vasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons. Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.</p>
<p>Lors de l'application, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du tube.</p>	<p><u>Des réactions graves d'hypersensibilité aiguë à la ciprofloxacine peuvent nécessiter un traitement d'urgence immédiat. Une oxygénothérapie et une assistance respiratoire doivent être administrées lorsque cela est cliniquement indiqué.</u></p>
<p>Il n'existe pas d'expérience clinique chez l'enfant de moins de 1 an.</p>	<p><u>Peu de patients seulement avaient des antécédents connus de réactions d'hypersensibilité.</u></p>
	<p><u>Le traitement doit être interrompu dès les premiers signes d'éruption cutanée ou de toute autre réaction d'hypersensibilité.</u></p>
	<p><u>Comme toutes les présentations pharmaceutiques d'antibiotique, une utilisation prolongée peut favoriser une émergence ou une sélection de bactéries résistantes ou le développement de champignons. En cas de surinfection, un traitement approprié doit être initié.</u></p>
	<p><u>Des tendinites et ruptures de tendons peuvent survenir avec un traitement systémique par fluoroquinolone comme la ciprofloxacine, en particulier chez le sujet âgé et chez ceux traités simultanément par des corticostéroïdes. Par conséquent, CILOXAN doit être interrompu au premier signe de tendinite.</u></p>
	<p><u>Liées à la pommade :</u></p>
	<p><u>L'utilisation de cette pommade ophtalmique doit tenir compte d'un risque de passage rhinopharyngé pouvant contribuer à l'émergence et à la diffusion de la résistance bactérienne.</u></p>

	<p><u>Il peut exister une résistance croisée entre quinolones.</u></p> <p><u>Il n'existe pas d'expérience clinique chez l'enfant de moins de 1 an.</u> <u>Au cours du traitement, le L'utilisation de CILOXAN 0,3%, pommade ophtalmique chez les nouveau-nés atteints de conjonctivite néo-natale n'est pas recommandée car il n'a pas été évalué chez ces patients. Ces nouveau-nés devraient recevoir un traitement approprié.</u></p> <p><u>Le port de lentilles de contact est déconseillé en raison du risque d'adsorption sur la lentille de certains composants de la pommade lors du traitement d'une infection oculaire. Par conséquent, les patients doivent éviter de porter des lentilles de contact pendant le traitement avec CILOXAN 0,3%, pommade ophtalmique.</u></p> <p>Lors de l'application, ne pas toucher l'œil, les paupières ou d'autres surfaces avec l'extrémité du tube.</p> <p><u>Il n'existe pas d'expérience clinique chez l'enfant de moins de 1 an.</u></p>	
<p>4.8 Effets indésirables</p> <p>Lors des études cliniques réalisées avec cette pommade ophtalmique, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés :</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p> <p><u>Les effets indésirables recensés dans le tableau ci-dessous sont classés de la façon suivante : très fréquents (≥1/10), fréquents (≥1/100 à < 1/10), peu fréquents (≥1/1000 à <1/100), rares (≥1/10000 à <1/1000), très rares (<1/10000) ou fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité. Ces effets indésirables ont été obtenus sur la base des études cliniques ou des rapports spontanés après commercialisation.</u></p> <p><u>Les effets indésirables suivants ont été signalés lors de l'utilisation oculaire de CILOXAN:</u></p>	
	<u>Classe de système d'organe</u>	<u>Terme préféré MedDRA</u>
	<u>Infections et infestations</u>	<u>Rare : orgelet, rhinite</u>
	<u>Affections du système immunitaire</u>	<u>Rare : hypersensibilité</u>
	<u>Affections du système nerveux</u>	<u>Fréquent : dysgueusie</u> <u>Peu fréquent : maux de tête</u> <u>Rare : vertiges</u>
	<u>Affections oculaires</u>	<u>Fréquent : dépôts cornéens, gêne oculaire, hyperémie oculaire</u> <u>Peu fréquent : kératopathie, infiltrats cornéens, coloration cornéenne, photophobie, baisse de l'acuité visuelle, œdème de la paupière, vision floue, douleur oculaire, sécheresse oculaire, gonflement des yeux, prurit oculaire, sensation de corps étrangers dans les yeux, larmoiement augmenté, écoulement oculaire, formation de croûtes sur le bord de la paupière, exfoliation de la paupière,</u>

		<u>oedème conjonctival, érythème de la paupière</u> <u>Rare : toxicité oculaire, kératite ponctuée, kératite, conjonctivite, affection de la cornée et de l'épithélium cornéen, diplopie, hypoesthésie oculaire, asthénopie, irritation oculaire, inflammation oculaire, hyperhémie conjonctivale</u>
	<u>Affections de l'oreille et du labyrinthe</u>	<u>Rare : douleurs auriculaires</u>
	<u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u>	<u>Rare : hypersécrétion des sinus paranasaux</u>
	<u>Affections gastro-intestinales</u>	<u>Peu fréquent : nausées</u> <u>Rare : diarrhée, douleurs abdominales</u>
	<u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u>	<u>Rare : dermatite</u>
	<u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u>	<u>Rare : intolérance au médicament</u>
	<u>Investigations</u>	<u>Rare : tests biologiques anormaux</u>
<p>Fréquents <u>Oculaires</u> Précipité blanc (3 %) et gêne oculaire (démangeaisons et brûlures transitoires après application) (1,4 %). Chez les patients avec ulcère cornéen ou nécessitant une administration fréquente du médicament, des précipités blancs ont été observés mais ceux-ci disparaissent malgré la poursuite du traitement par cette pommade ophtalmique. Le précipité n'empêche pas de continuer l'application de cette pommade ophtalmique et n'entrave pas le processus clinique de guérison.</p> <p>Peu fréquents <u>Oculaires</u> Vision floue (0,8 %), hyperhémie (0,7 %), prurit (0,6 %), baisse de l'acuité visuelle (0,6 %), douleur (0,6 %), larmoiements (0,4 %) et photophobie (0,3 %).</p> <p><u>Troubles sensoriels</u> Modification du goût (goût métallique) (0,5 %).</p> <p><u>Cutanés</u> Dermatite (0,2 %).</p> <p>Très rarement</p>	<p><u>Description de certains effets indésirables :</u> <u>Effets locaux :</u> <u>Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (Lors des études cliniques réalisées avec cette pommade ophtalmique, les signes et symptômes suivants liés au traitement ont été rapportés :</u></p> <p>Fréquents <u>Oculaires</u> <u>Précipité blanc (3 %) et gêne oculaire (démangeaisons et brûlures transitoires après application) (1,4 %), généralisé, épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens Johnson et urticaire sont très rarement observés.</u></p> <p>Chez les patients avec ulcère cornéen ou nécessitant une administration fréquente du médicament, des précipités blancs (<u>résidus de médicament</u>) ont été observés mais ceux-ci disparaissent <u>malgré</u> <u>lors de</u> la poursuite du traitement par <u>cette pommade ophtalmique CILOXAN</u>. Le précipité <u>n'empêchen'empêche</u> pas de continuer <u>l'application de cette pommade ophtalmique à utiliser CILOXAN</u> et <u>n'entraven'entrave</u> pas le processus clinique de guérison.</p> <p>Peu fréquents <u>Oculaires</u> <u>Vision floue (0,8 %), hyperhémie (0,7 %), prurit (0,6 %), baisse de l'acuité visuelle (0,6 %), douleur (0,6 %), larmoiements (0,4 %) et photophobie (0,3 %).</u></p> <p><u>Troubles sensoriels</u> <u>Modification du goût (goût métallique) (0,5 %).</u></p> <p><u>Cutanés</u> <u>Dermatite (0,2 %).</u></p> <p>Très rarement</p>	

Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de cette pommade ophtalmique ont été évaluées chez 103 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ces patients.

Effets systémiques :

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales (choc anaphylactique), dont certaines survenant après l'administration de la première dose, ont été observées chez des patients traités par quinolones administrées par voie générale. Certaines réactions étaient accompagnées de collapsus cardiovasculaire, perte de connaissance, fourmillements, œdème pharyngé ou facial, dyspnée, urticaire et démangeaisons.

Des ruptures des tendons de l'épaule, de la main, du tendon d'Achille, ou d'autres tendons nécessitant une intervention chirurgicale ou entraînant une invalidité prolongée ont été rapportées chez des patients recevant des fluoroquinolones par voie systémique. Les études et l'expérience post-commercialisation de l'administration systémique des fluoroquinolones indiquent que le risque de ces ruptures est augmenté chez les patients traités par corticostéroïdes, en particulier chez les patients âgés, et dans le cas où le tendon est soumis à un stress élevé, y compris le tendon d'Achille. À ce jour, les données cliniques et post-commercialisation n'ont pas démontré une association claire entre CILOXAN et les réactions indésirables musculo-squelettiques et du tissu conjonctif.

~~Avec les fluoroquinolones administrées localement, éruption cutanée (généralisée), épidermolyse toxique, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire.~~

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de ~~cette pommade ophtalmique~~ **CILOXAN** ont été évaluées chez 103 enfants âgés de 1 à 12 ans. Aucune réaction indésirable grave n'a été observée chez ~~ces~~ patients.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr