

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin AB 250 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin AB 500 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin AB 750 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).  
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).  
Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### Ciprofloxacin AB 250 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 11.1 mm), filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie 'F' en '23' met een breukstreep ertussen aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Ciprofloxacin AB 500 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsule-vormige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie 'F22' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. De afmeting is 18.2 mm x 8.1 mm.

### Ciprofloxacin AB 750 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsule-vormige, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'C' aan één zijde en '93' aan de andere zijde. De afmeting is 22.3 mm x 8.2 mm.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin AB filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

#### *Volwassenen*

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
  - pneumonie
  - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
- Acute pyelonefritis
- Gecomplieerde urineweginfecties

- Bacteriële prostatitis
- Infecties aan de geslachtsorganen:
  - door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen, waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Infecties van botten en gewrichten
- Inhalatie antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts, dat vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

Bij **exacerbaties van chronische obstructieve longziekte** dient Ciprofloxacin AB alleen te worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.

Bij **ongecompliceerde acute cystitis** dient Ciprofloxacin AB alleen te worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die gewoonlijk worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.

#### Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis
- Inhalatie antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin kan ook gebruikt worden om ernstige infecties bij kinderen en adolescenten te behandelen wanneer dit noodzakelijk wordt geacht.

De behandeling mag uitsluitend worden ingesteld door artsen die ervaring hebben met de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De officiële richtlijnen over het juiste gebruik van antibacteriële middelen dienen in overweging te worden genomen.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

De dosering wordt bepaald op basis van de indicatie, de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid voor ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en bij kinderen en adolescenten het lichaamsgewicht van de patiënt.

De behandelingsduur hangt af van de ernst van de ziekte evenals van het klinische en bacteriologische verloop.

Bij de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën (bijvoorbeeld *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) kunnen hogere doses ciprofloxacin en gelijktijdige toediening van één of meer andere geschikte antibacteriële middelen nodig zijn.

Bij de behandeling van sommige infecties (bijvoorbeeld ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen, intra-abdominale infecties, infectie bij neutropene patiënten en infecties van de botten of gewrichten) kan gelijktijdige toediening van één of meer andere geschikte antibacteriële middelen nodig zijn, afhankelijk van de pathogenen die deze veroorzaken.

*Volwassenen*

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Lagere luchtweginfecties		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	750 mg 2 dd.	28 dagen tot 3 maanden
Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)	Ongecompliceerde cystitis	250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd.	3 dagen
	Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden		
	Gecompliceerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Gecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	Ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen)
	Prostatitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	2 tot 4 weken (acut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)
Infecties van de geslachtsorganen	Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis	500 mg eenmalig.	1 dag (enkele dosis)
	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	tenminste 14 dagen
Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	500 mg 2 dd.	1 dag
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	500 mg 2 dd.	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 dd.	3 dagen
	Tyfuskoorts	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	5 tot 14 dagen

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Gramnegatieve bacteriën		
Infecties van de huid en weke delen	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
Infecties van botten en gewrichten	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	max. 3 maanden
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.  Ciprofloxacine moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend.	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet
Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg eenmalig	1 dag (enkele dosis)
Inhalatie antrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen.  Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen.	500 mg 2 dd.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

*Pediatrische populatie*

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatie antrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen.  Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 500 mg per dosis.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

*Oudere patiënten*

Oudere patiënten moeten een dosis krijgen, gekozen aan de hand van de ernst van de infectie en de creatinineklaring van de patiënt.

*Patiënten met verminderde nier- en leverfunctie*

Aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdoses voor patiënten met een verminderde nierfunctie:

Creatinineklaring [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	Serumcreatinine [µmol/l]	Orale dosis [mg]
> 60	< 124	Zie gebruikelijke dosering.
30 – 60	124 tot 168	250-500 mg om de 12 uur
< 30	> 169	250-500 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een verminderde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

**Wijze van toediening**

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacinetabletten dienen niet te worden ingenomen met zuivelproducten (bv. melk, yoghurt) of met mineralen verrijkt vruchtensap (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) (zie rubriek 4.5).

Bij ernstige gevallen of als de patiënt geen tabletten kan inslikken (bv. patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneuze ciprofloxacinetabletten te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

**4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

**4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Het gebruik van ciprofloxacinetabletten moet worden vermeden bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben ondervonden bij het gebruik van producten die chinolon of fluoroquinolon bevatten (zie rubriek 4.8). Behandeling van deze patiënten met ciprofloxacinetabletten dient alleen te worden gestart zonder alternatieve behandelingsopties en na zorgvuldige baten/risicobeoordeling (zie ook rubriek 4.3).

*Langdurige, invaliderende en mogelijk onomkeerbare ernstige bijwerkingen*

Zeer zeldzame gevallen van langdurige (aanhoudende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk onomkeerbare ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen beïnvloeden (musculoskeletale, zenuwstelsel, psychiatrische en zintuigen) zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en reeds bestaande risicofactoren. Ciprofloxacinetabletten moeten onmiddellijk worden stopgezet bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking en patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun voorschrijver voor advies.

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacin als monotherapie is niet geschikt voor behandeling van ernstige infecties en infecties die mogelijk het gevolg zijn van Grampositieve of anaerobe pathogenen. Bij dergelijke infecties moet ciprofloxacin met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokken infecties, wegens onvoldoende werkzaamheid.

Infecties aan de geslachtsorganen

Door gonokokken veroorzaakte urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* isolaten worden veroorzaakt.

Daarom dient ciprofloxacin alleen te worden toegediend voor de behandeling van door gonokokken veroorzaakte urethritis of cervicitis, als ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

Voor epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen dient empirische toediening van ciprofloxacin alleen te worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijvoorbeeld een cefalosporine), tenzij ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Indien niet binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling klinische verbetering is bereikt, moet de therapie worden heroverwogen.

Urineweginfecties

Resistentie tegen fluorochinolonen van *Escherichia coli* – de meest voorkomende pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties - varieert binnen de Europese Gemeenschap. Artsen worden geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *Escherichia coli* tegen chinolonen.

Een eenmalige dosis ciprofloxacin, die kan worden gebruikt bij ongecompliceerde cystitis bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, wordt naar verwachting geassocieerd met een lagere werkzaamheid dan een langere behandelingsduur. Hier moet des te meer rekening mee worden gehouden gezien het toenemende resistentieniveau van *Escherichia coli* tegen chinolonen.

Intra-abdominale infecties

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid van ciprofloxacin voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

De keuze voor ciprofloxacin moet worden gebaseerd op informatie over de resistentie voor ciprofloxacin van veroorzakende pathogenen in de bezochte landen.

Infecties van botten en gewrichten

Ciprofloxacin moet in combinatie met andere antimicrobiële middelen gebruikt worden afhankelijk van de resultaten van de microbiologische documentatie.

Inhalatie antrax

Gebruik bij de mens is gebaseerd op *in vitro* gevoeligheidsdata en op data uit experimenteel onderzoek bij dieren gecombineerd met beperkte data bij de mens. Behandelend artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax raadplegen.

### Pediatrische populatie

Bij het gebruik van ciprofloxacine bij kinderen en adolescenten dienen de beschikbare officiële richtlijnen te worden gevolgd. Van ciprofloxacine is aangetoond dat het artropathie veroorzaakt bij belaste gewrichten van onvolgroeide dieren.

Veiligheidsgegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarbij ciprofloxacine bij kinderen werd gebruikt (ciprofloxacine: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkende middelen: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; leeftijdsbereik = 1 tot 17 jaar) toonden op dag +42 een incidentie van 7,2% en 4,6% aan van vermoede geneesmiddel gerelateerde artropathie (wordt onderscheiden van gewrichtsgerelateerde klinische tekenen en symptomen). Bij de opvolging na 1 jaar was de incidentie van geneesmiddel gerelateerde artropathie respectievelijk 9,0% en 5,7%. De stijging van vermoede gevallen van geneesmiddel gerelateerde artropathie na verloop van tijd was niet statistisch significant tussen de groepen. Pas na de voordelen zorgvuldig tegen de risico's te hebben afgewogen, mag een behandeling worden ingesteld omdat er bijwerkingen kunnen optreden die verband houden met de gewrichten en/of het omringende weefsel (zie rubriek 4.8).

### Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 5-17 jaar. Er is minder ervaring met de behandeling van kinderen tussen 1 en 5 jaar,

### Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie. Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

### Andere specifieke ernstige infecties

Andere ernstige infecties volgens officiële richtlijnen of wanneer, na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's, andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden of nadat een gebruikelijke therapie gefaald heeft en wanneer de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine rechtvaardigen.

Het gebruik van ciprofloxacine bij andere specifieke ernstige infecties, anders dan degenen die hierboven zijn genoemd, is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen na een enkelvoudige dosis optreden (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet ciprofloxacine stopgezet worden en is een geschikte medische behandeling vereist.

### Skeletspierstelsel

Doorgaans mag ciprofloxacine niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening als gevolg van een behandeling met chinolonen. In zeer zeldzame gevallen kan desalniettemin na microbiologische documentatie van het causatieve organisme en na de voordelen tegen de risico's te hebben afgewogen ciprofloxacine aan deze patiënten worden voorgeschreven voor de behandeling van bepaalde ernstige infecties, met name als de standaardbehandeling faalt of bij bacteriële resistentie, waarbij de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine mogelijk rechtvaardigen.

### Peesontsteking en peesruptuur

Peesontsteking en peesruptuur (vooral maar niet beperkt tot achillespees), soms bilateraal, kunnen al binnen 48 uur na het starten van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen optreden en er is gemeld dat deze zelfs tot enkele maanden na het stoppen van de behandeling optreden. Het risico op peesontsteking en peesruptuur is verhoogd bij oudere patiënten, patiënten met nierinsufficiëntie, patiënten met solide

orgaantransplantaties en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroïden. Daarom moet gelijktijdig gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van peesontsteking (bijv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen. De aangetaste ledematen moeten op passende wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als er tekenen van tendinopathie optreden.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis, omdat de symptomen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

#### Oogaandoeningen

Indien het gezichtsvermogen afneemt of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts geraadpleegd worden.

#### Lichtgevoeligheid

Het is aangetoond dat ciprofloxacin lichtgevoelighedsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacin innemen, moet men aanraden om rechtstreekse blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV-stralen te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

#### Centraal zenuwstelsel

Van ciprofloxacin is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus zijn gemeld. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoord ideeën/-gedachten uitmondend in een poging tot zelfmoord of een geslaagde zelfmoord. Bij het optreden van dergelijke gevallen moet behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet.

#### Perifere neuropathie

Gevallen van sensorische of sensorimotorische polyneuropathie resulterend in paresthesie, hypesthesie, dyesthesie of zwakte zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen. Patiënten die worden behandeld met ciprofloxacin moeten worden geadviseerd om hun arts te informeren alvorens de behandeling voort te zetten als symptomen van neuropathie zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, gevoelloosheid of zwakte optreden om de ontwikkeling van een mogelijk onomkeerbare aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

#### Hartaandoeningen

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het gebruik van fluorochinolonen, waaronder ciprofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor een verlenging van het QT-interval zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld klasse IA en III anti-arrhythmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet gecorrigeerde elektrolytensonevenwichtigheid (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het gebruik van fluorochinolonen, waaronder ciprofloxacin, bij deze populaties. (Zie rubriek 4.2 Oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).



### Dysglycaemia

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes.

### Maagdarmstelsel

Ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na een behandeling (tot enkele weken na een behandeling) kan wijzen op colitis als gevolg van een antibioticum (dit is levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) die meteen behandeld moet worden (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin meteen worden stopgezet en een geschikte behandeling ingesteld. Antiperistaltica zijn bij deze situatie gecontra-indiceerd.

### Nieren en urinewegen

Er is melding gemaakt van kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten goed gehydrateerd zijn en een overmatige alkaliniteit van de urine moet worden vermeden.

### Gestoorde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacin grotendeels onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden, is dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, zoals beschreven in rubriek 4.2, om een toename in bijwerkingen als gevolg van een opeenhoping van ciprofloxacin te vermijden.

### Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). In geval van tekenen en symptomen van een leveraandoening (zoals anorexia, geelzucht, donkere urine, pruritus of een drukgevoelige buik) moet de behandeling worden stopgezet.

### Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

Hemolytische reacties zijn gemeld bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Ciprofloxacin moet bij deze patiënten vermeden tenzij het potentiële voordeel afweegt tegen het mogelijke risico. In dat geval, moet worden gecontroleerd op het mogelijk optreden van hemolyse.

### Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch manifeste superinfectie. Er kan een speciaal risico zijn op selectie van voor ciprofloxacin resistente bacteriën tijdens verlengde behandeling en bij de behandeling van nosocomiale infecties en/of infecties veroorzaakt door *Staphylococcus* en *Pseudomonas* stammen.

### Cytochroom P450

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan dus tot een verhoogde serumspiegel leiden van gelijktijdig toegediende middelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. Daarom moet er bij patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacin innemen heel goed gelet worden op klinische tekenen van een overdosering en kan bepaling van de serumspiegels, (bijvoorbeeld van theofylline), noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

### Methotrexaat

Gelijktijdig gebruik van ciprofloxacin met methotrexaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

### Interactie met onderzoeken

De *in vitro* werking van ciprofloxacine tegen *Mycobacterium tuberculosis* kan tot vals negatieve bacteriologische onderzoeksresultaten leiden bij monsters van patiënten die momenteel ciprofloxacine gebruiken.

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

Epidemiologische studies rapporteren over een verhoogd risico op aorta-aneurysma en dissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluoroquinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluoroquinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie reeds bestaand(e) aorta-aneurysma en / of aortadissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld, of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijv. bindweefselaandoeningen zoals Marfan-syndroom of Ehlers-Danlos-syndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behcet, hypertensie, reumatoïde artritis) of
- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, of bekende atherosclerose, of Sjögren-syndroom) of
- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

Het risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, en scheuring daarvan, kan ook verhoogd zijn bij patiënten die gelijktijdig worden behandeld met systemische corticosteroïden.

Bij plotselinge abdominale, borst- of rugklachten moeten patiënten worden geadviseerd om onmiddellijk een arts te raadplegen op een afdeling spoedeisende hulp.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### **Effecten van andere producten op ciprofloxacine**

##### Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Ciprofloxacine, zoals andere fluoroquinolonen, dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld klasse IA en klasse III anti-arrhythmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

##### Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer of lanthaniumcarbonaat), sucralfaat of antacida en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosine tabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacine. Daarom moet ciprofloxacine ofwel 1-2 uur vóór of tenminste 4 uur na deze preparaten worden toegediend. De beperking geldt niet voor antacida die tot de klasse van H<sub>2</sub>-receptorblokkers behoren.

#### Voedings- en zuivelproducten

Calcium als onderdeel van een maaltijd heeft geen significante invloed op de absorptie. Gelijktijdige toediening van alleen zuivelproducten of met mineralen verrijkte dranken (bv. melk, yoghurt, met calcium verrijkt sinaasappelsap) met ciprofloxacin moet echter worden vermeden, omdat de absorptie van ciprofloxacin verminderd kan zijn.

#### Probenecide

Probenecide heeft invloed op de uitscheiding van ciprofloxacin via de nieren. Gelijktijdige toediening van probenecide met ciprofloxacin leidt tot een verhoging van de serumspiegel van ciprofloxacin.

#### Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin (oraal) wat resulteert in een kortere tijd om maximale plasmaconcentraties te bereiken. Er werd geen effect op de biologische beschikbaarheid waargenomen.

#### Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazol bevattende geneesmiddelen resulteert in een geringe daling van de  $C_{max}$  en AUC van ciprofloxacin.

#### **Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen**

##### Agomelatine

In klinische studies is aangetoond dat fluvoxamine, een sterke remmer van het CYP 450 1A2-isoenzym, het metabolisme van agomelatine sterk remt, resulterend in een 60-voudige toename van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige CYP 450 1A2-remmer, zijn soortgelijke effecten te verwachten bij gelijktijdige toediening (zie 'Cytochrom P450' in rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

##### Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen was er een stijging van de tizanidine concentratie in serum (stijging  $C_{max}$ : 7-voudig, bereik: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, bereik: 6- tot 24-voudig) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde tizanidine concentratie in serum wordt in verband gebracht met een versterkt hypotensief en sederend effect.

##### Methotrexaat

Het renale tubulaire transport van methotrexaat kan worden geremd door gelijktijdige toediening van ciprofloxacin wat mogelijk leidt tot een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en een verhoogd risico van toxische reacties als gevolg van methotrexaat stijgen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### Theofylline

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met theofylline kan tot een ongewenste stijging van de serumspiegel van theofylline leiden. Dit kan tot bijwerkingen als gevolg van theofylline leiden, die in zeldzame gevallen levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens gelijktijdig gebruik, moet de serumspiegel van theofylline worden gecontroleerd en moet de dosis theofylline zo nodig verminderd worden (zie rubriek 4.4).

##### Andere xanthine-derivaten

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) zijn verhoogde serumspiegels van deze xanthinederivaten gemeld.

#### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met fenytoïne kan tot een verhoogde of verlaagde serumspiegel van fenytoïne leiden waardoor het aanbevolen is om de geneesmiddelspiegel te controleren.

#### Cyclosporine

Een tijdelijke verhoging van het serumcreatinine werd gezien wanneer ciprofloxacin en cyclosporine bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het nodig om frequent (tweemaal per week) de serumcreatinineconcentratie te controleren bij deze patiënten.

#### Vitamine K-antagonisten

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van ciprofloxacin op de toename van de INR (International Normalized Ratio) moeilijk is te beoordelen. De INR dient frequent te worden gecontroleerd gedurende en kort na het gelijktijdig gebruik van ciprofloxacin en een vitamine K-antagonist (bijvoorbeeld warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindione).

#### Duloxetine

In klinische onderzoeken is aangetoond dat gebruik van duloxetine samen met sterke remmers van CYP450 1A2 iso-enzym zoals fluvoxamine kan resulteren in een toename van de AUC en  $C_{max}$  van duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

#### Ropinirol

In een klinisch onderzoek is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, tot een stijging van de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% leidt. Toezicht op ropinirol gerelateerde bijwerkingen en aanpassing van de dosis zoals geëigend, wordt aanbevolen gedurende en kort na het gezamenlijk gebruik met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

#### Lidocaïne

Er is bij gezonde proefpersonen aangetoond dat gebruik van lidocaïne bevattende geneesmiddelen samen met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2 iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel de lidocaïne behandeling goed werd verdragen, kan bij gelijktijdige toediening een mogelijke interactie met ciprofloxacin optreden die gepaard gaat met bijwerkingen.

#### Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

#### Sildenafil

De  $C_{max}$  en AUC van sildenafil waren ongeveer tweemaal verhoogd bij gezonde proefpersonen na een orale dosis van 50 mg, die gelijktijdig met 500 mg ciprofloxacin was gegeven. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gelijktijdig voorschrijven van ciprofloxacin met sildenafil waarbij de risico's en voordelen in overweging moeten worden genomen.

#### Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan de bloedspiegel van zolpidem verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

De gegevens die beschikbaar zijn over de toediening van ciprofloxacine aan zwangere vrouwen duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van ciprofloxacine. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten als gevolg van reproductietoxiciteit. Bij juveniele en prenatale dieren die zijn blootgesteld aan chinolonen zijn effecten op het onrijpe kraakbeen waargenomen. Daarom kan niet worden uitgesloten dat het geneesmiddel schade kan veroorzaken aan het kraakbeen van de gewrichten bij het menselijke onvolgroeide organisme/de foetus (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacine tijdens de zwangerschap te vermijden.

### Borstvoeding

Ciprofloxacine wordt in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege het potentiële risico van beschadiging van de gewrichten mag ciprofloxacine tijdens het geven van borstvoeding niet worden gebruikt.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat het neurologische effecten heeft, kan ciprofloxacine invloed hebben op de reactietijd. Derhalve kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

## 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld zijn misselijkheid en diarree.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacine AB (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van data van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacine.

Stelsel/ orgaanklassen	Vaak $\geq$ 1/100 tot < 1/10	Soms $\geq$ 1/1000 tot < 1/100	Zelden $\geq$ 1/10.000 tot < 1/1000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties			
<b>Bloed- en lymfestelselaan- doeningen</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
<b>Immuunsysteem- aandoeningen</b>			Allergische reactie Allergisch oedeem / angio- oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekteachtige reactie	
<b>Endocriene aan- doeningen</b>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie		Hypoglycemische coma (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen</b>		Psychomotoris che hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoord ideeën/- gedachten of zelfmoordpoginge n en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (potentieel leidend tot suïcidale ideeën/ gedachten of suïcidepogingen en suïcide (zie rubriek 4.4)	Manie, hypomanie
<b>Zenuwstelselaan- doeningen</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoorniss en Smaakstoornis sen	Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (incl. status epilepticus zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatioestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4).
<b>Oogaandoeningen*</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>			Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor		
<b>Hartaandoeningen*</b> *			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voornamelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlengd ECG QT (zie rubrieken 4.4 en 4.9)

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Bloedvataan- doeningen**</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaan- doeningen</b>			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	Misselijk heid/ Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubinewaarde	Verminderde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuidaan- doeningen</b>		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoelig- heidsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acute, Gegeneraliseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP), Reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaan- doeningen*</b>		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en - spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<b>Nier- en urinegeweegaan- doeningen</b>		Nierfunctie- stoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nephritis		
<b>Algemene aandoeningen en toediendingsplaats stoornissen*</b>		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde Alkalische fosfatase in	Verhoogd amylasegehalte		International normalised ratio toegenomen

Systeem/ orgaanklassen	Vaak $\geq$ 1/100 tot < 1/10	Soms $\geq$ 1/1000 tot < 1/100	Zelden $\geq$ 1/10.000 tot < 1/1000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
		bloed			(bij patiënten die worden behandeld met vitamine K- antagonisten)

\*Zeer zeldzame gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en mogelijk onomkeerbare ernstige geneesmiddelenreacties die verschillende, soms meerdere systeem/orgaanklassen en zintuigen beïnvloeden (inclusief reacties zoals peesontsteking, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornissen, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenstoornissen, slaapstoornissen en aantasting van het gehoor, gezichtsvermogen, smaak en reuk) zijn in sommige gevallen gemeld in samenhang met het gebruik van quinolonen en fluorochinolonen ongeacht de bestaande risicofactoren ( zie rubriek 4.4).

\*\* Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische populatie

De hierboven vermelde incidentie van artropathie (artralgie, artritis), verwijst naar gegevens die met onderzoeken met volwassenen verzameld zijn. Bij kinderen wordt artropathie vaak gemeld (zie rubriek 4.4).

#### **Melding van vermoedelijke bijwerkingen**

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie, Postbus 97B-1000 BRUSSEL Madou  
Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)  
e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

#### **4.9 Overdosering**

Van een overdosis van 12 g is gemeld dat deze tot lichte symptomen van toxiciteit leidt. Van een acute overdosis van 16 g is gemeld dat deze acuut nierfalen veroorzaakt.

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, buikkoliken, verminderde nier- en leverfunctie evenals kristalurie en hematurie. Omkeerbare niertoxiciteit is gemeld.

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, bijvoorbeeld maaglediging gevolgd door medische koolstof, wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten dienen goed te worden gehydrateerd. Calcium of magnesium bevattende antacida kunnen in theorie de absorptie van ciprofloxacine verminderen bij overdoses. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacine (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.



In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden toegepast. ECG-bewaking moet worden uitgevoerd vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

#### Werkingsmechanisme:

Ciprofloxacine, een antibacterieel fluorochinolon, heeft, een bactericide werking door de remming van zowel topo-isomerase II (DNA-gyrase) als topo-isomerase IV, die noodzakelijk zijn voor bacteriële DNA-replicatie, -transcriptie, -herstel en -recombinatie.

#### PK/PD verband:

De werkzaamheid is hoofdzakelijk afhankelijk van het verband tussen de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) en de minimum inhibitory concentration (MIC) van ciprofloxacine voor een bacterieel pathogeen en het verband tussen de AUC (area under the curve) en de MIC.

#### Resistentiemechanisme:

*In vitro* resistentie tegen ciprofloxacine kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacine en andere fluorochinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de efflux pomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*) en efflux mechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacine. Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

#### Spectrum van antibacteriële werking:

Breekpunten onderscheiden gevoelige stammen van stammen met een middelmatige gevoeligheid en deze laatste van resistente stammen:

#### EUCAST aanbevelingen

Micro-organismen	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriën</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* - breekpunten voor ciprofloxacine houden verband met een therapie met een hoge dosis.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

- \* Breekpunten die geen verband houden met soorten zijn hoofdzakelijk bepaald op basis van PK/PD gegevens en houden geen verband met MIC distributies van specifieke soorten. Ze dienen uitsluitend voor soorten die geen soort-specifiek breekpunt hebben gekregen en niet voor die soorten waar een gevoeligheidstest niet aanbevolen is.

De prevalentie van verkregen resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet men deskundig advies inwinnen wanneer de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij tenminste sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Groeperingen van relevante soorten volgens gevoeligheid voor ciprofloxacine (zie rubriek 4.4 voor *Streptococcus* species)

<b>ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> *

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

<p><i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*  <i>Pseudomonas fluorescens</i>  <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobe micro-organismen</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</b></p>
<p><u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p>Anaerobe micro-organismen  Behalve zoals hierboven beschreven</p>
<p><u>Andere micro-organismen</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties.  + Resistentiepercentage <math>\geq 50\%</math> in één of meer EU landen  (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme  (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van <i>Bacillus anthracis</i> sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacine in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen.  (2): Meticillineresistente <i>S aureus</i> laten heel vaak een co-resistentie tegen fluorochinolonen zien. Het percentage resistentie tegen meticilline bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokkensoorten; en is meestal hoger bij nosocomiale kweken.</p>

**5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg leiden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l. Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

Een orale dosis van 500 mg die om de 12 uur wordt gegeven, blijkt een AUC onder de serumconcentratietijd te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

Distributie

Eiwitbinding van ciprofloxacine is zwak (20-30%). Ciprofloxacine is grotendeels in een niet geïoniseerde vorm in plasma aanwezig en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacine bereikt hoge concentraties in diverse weefsels, zoals de longen (epitheelvloeistof, alveolaire

macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidine blaarvloeistof) en het urogenitale stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

#### Biotransformatie

Lage concentraties van vier metabolieten zijn gemeld, die zijn geïdentificeerd als: desethyleenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) en formylciprofloxacine (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.

Van ciprofloxacine is bekend dat het een matige remmer is van de CYP450 1A2 iso-enzymen.

#### Eliminatie

Ciprofloxacine wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden zowel via de nieren als, in mindere mate, met de feces. De eliminatiehalfwaardetijd in serum bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt ongeveer 4 - 7 uur.

Uitscheiding van ciprofloxacine (% van de dosis)		
	Orale toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacine	44.7	25.0
Metabolieten (M1-M4)	11.3	7.5

De renale klaring ligt tussen 180-300 ml/kg/u en de totale lichaamsklaring ligt tussen 480-600 ml/kg/u. Ciprofloxacine ondergaat zowel glomerulaire filtratie als tubulaire secretie. Een ernstig verminderde nierfunctie leidt tot langere halfwaardetijden van ciprofloxacine tot 12 uur.

De niet-renale klaring van ciprofloxacine is hoofdzakelijk het gevolg van een actieve transintestinale secretie evenals metabolisatie. 1% van de dosis wordt via de gal uitgescheiden. Ciprofloxacine is in hoge concentraties in de gal aanwezig.

#### Pediatrische populatie

De beschikbare gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de  $C_{max}$  en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de  $C_{max}$  en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de  $C_{max}$  6,1 mg/l (tussen 4,6- 8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg\*u/l (tussen 11,8-32,0 mg\*u/l) en 16,5 mg\*u/l (tussen 11,0-23,8 mg\*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyraseremmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

Zoals voor andere gyraseremmers gemeld, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan belaste grote gewrichten bij onvolgroeide dieren. De mate van schade aan het kraakbeen varieert volgens leeftijd, soort en dosis; de schade kan verminderd worden door de gewrichten te ontlasten. Uit onderzoek met volwassen dieren (rat, hond) bleek geen bewijs van kraakbeenlaesies. In een onderzoek met jonge beagle-honden veroorzaakte ciprofloxacin na een twee weken durende behandeling met therapeutische doses ernstige articulaire wijzigingen die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

*Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose  
Natrium zetmeel glycollaat (Type A)  
Povidon (K 30)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Titaandioxide (E 171)  
Macrogol 400

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ciprofloxacin AB filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC-Aluminum folie blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 1, 8, 10, 14, 16, 20, 50 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8, 1090 Brussel

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ciprofloxacin AB 250 mg : BE477253

Ciprofloxacin AB 500 mg : BE477262

Ciprofloxacin AB 750 mg : BE477271

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 01/09/2015

Datum van hernieuwing van de vergunning:

**10. DATUM VAN GOEDKEURING VAN DE TEKST**

Datum van herziening: 02/2021.

Datum van goedkeuring: 03/2021.