

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Viatriis 500 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 500 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, biconvexe, capsulevormige filmomhulde tabletten met de markering "CF", "500" aan weerszijden van de breukstreep aan de ene kant en "G" aan de andere kant. De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat is en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Viatriis filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Vóór het begin van de therapie moet er speciaal gelet worden op de beschikbare informatie over resistentie voor ciprofloxacin.

#### Volwassenen

- Infecties van de onderste ademhalingswegen door gramnegatieve bacteriën
  - exacerbatie van chronisch obstructief longlijden
  - broncho-pulmonale infecties bij cystische fibrose of bronchiëctasie
  - pneumonie

Bij exacerbatie van chronisch obstructief longlijden mag Ciprofloxacin Viatriis uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.

- Chronische suppuratieve otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, vooral als deze veroorzaakt worden door gramnegatieve bacteriën
- Ongecompliceerde acute cystitis

Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Ciprofloxacin Viatriis uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
- Acute pyelonefritis
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Bacteriële prostatitis
- Infecties van het genitale stelsel
  - Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididymo-orchitis, inclusief gevallen door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - Inflammatoire bekkenandoeningen, inclusief gevallen door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*

- Infecties van het maag-darmkanaal (bv. reizigersdiarree)

- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en zachte weefsels veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van de beenderen en gewrichten
- Profylaxe van invasieve infecties door *Neisseria meningitides*
- Inhalatieantrax (profylaxe en curatieve behandeling na blootstelling)

Ciprofloxacin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk te wijten is aan een bacteriële infectie.

#### Pediatrische patiënten

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

Ciprofloxacin kan ook gebruikt worden voor de behandeling van ernstige infecties bij kinderen en adolescenten als dit nodig geacht wordt.

De behandeling mag alleen ingezet worden 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).

Men dient officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen in overweging te nemen.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

De dosering wordt bepaald door de indicatie, de ernst en de locatie van de infectie, de gevoeligheid voor ciprofloxacin van het veroorzakende organisme, de nierfunctie van de patiënt en bij kinderen en adolescenten het lichaamsgewicht.

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

Behandeling van infecties door bepaalde bacteriën (bv. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) kan hogere doses ciprofloxacin en gelijktijdige toediening vereisen van andere geschikte antibacteriële middelen.

De behandeling van sommige infecties (bv. inflammatoire bekken-aandoening, intra-abdominale infecties, infecties bij neutropenische patiënten en infecties van beenderen en gewrichten) kan gelijktijdige toediening vereisen met andere geschikte antibacteriële middelen, afhankelijk van de betrokken ziektekiemen.

### *Volwassenen*

| <b>Indicaties</b> | <b>Dagelijkse dosis in mg</b> | <b>Totale behandelingsduur (inclusief mogelijke initiële parenterale behandeling met ciprofloxacin)</b> |
|-------------------|-------------------------------|---|
|                   |                               |   |

| Indicaties  |  | Dagelijkse dosis in mg                          | Totale behandelingsduur (inclusief mogelijke initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine)                    |
|---|--|---|--|
| Infecties van de onderste luchtwegen                            |  | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 7 tot 14 dagen   |
| Infecties van de bovenste luchtwegen                            | Acute exacerbatie van chronische sinusitis   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 7 tot 14 dagen   |
|   | Chronische suppuratieve otitis media   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 7 tot 14 dagen   |
|   | Maligne otitis externa   | 750 mg tweemaal daags                           | 28 dagen tot 3 maanden   |
| Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)                             | Ongecompliceerde acute cystitis  | 250 mg tweemaal daags tot 500 mg tweemaal daags | 3 dagen  |
|   | Bij premenopauzale vrouwen kan 500 mg als eenmalige dosis gebruikt worden  |   |  |
|   | Gecompliceerde cystitis, Acute pyelonefritis   | 500 mg tweemaal daags                           | 7 dagen  |
|   | Gecompliceerde pyelonefritis   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | ten minste 10 dagen, kan langer dan 21 dagen worden voortgezet in sommige specifieke omstandigheden (zoals abcessen) |
|   | Bacteriële prostatitis   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)  |
| Infecties van de geslachtswegen                                 | Urethritis en cervicitis door gonokokken veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>   | 500 mg als een eenmalige dosis                  | 1 dag (eenmalige dosis)  |
|   | Epididymo-orchitis en inflammatoire bekkenandoeningen waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | ten minste 14 dagen  |
| Infecties van het maag-darmkanaal en intra-abdominale infecties | Diarree veroorzaakt door bacteriële ziektekiemen, inclusief <i>Shigella</i> spp. anders dan <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg tweemaal daags                           | 1 dag  |

| Indicaties  | Dagelijkse dosis in mg                          | Totale behandelingsduur (inclusief mogelijke initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Diarree veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1   | 500 mg tweemaal daags                           | 5 dagen   |
| Diarree veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>   | 500 mg tweemaal daags                           | 3 dagen   |
| Typhoïde koorts   | 500 mg tweemaal daags                           | 7 dagen   |
| Intra-abdominale infecties door gramnegatieve bacteriën   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 5 tot 14 dagen  |
| Infecties van de huid en zachte weefsels veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën   | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | 7 tot 14 dagen  |
| Infecties van botten en gewrichten  | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | Max. 3 maanden  |
| Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk te wijten is aan een bacteriële infectie.<br><br>Ciprofloxacine moet samen toegediend worden met geschikte antibacteriële middelen volgens officiële richtlijnen.  | 500 mg tweemaal daags tot 750 mg tweemaal daags | De therapie moet voor de hele periode van neutropenie worden voortgezet.                          |
| Profylaxe van invasieve infecties door <i>Neisseria meningitidis</i>  | 500 mg als een eenmalige dosis                  | 1 dag (eenmalige dosis)   |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. De toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk beginnen na vermoedelijke of bevestigde blootstelling. | 500 mg tweemaal daags                           | 60 dagen na de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> .                      |

*Pediatrische patiënten*

| Indicaties  | Dagelijkse dosis in mg  | Totale behandelingsduur (inclusief mogelijke initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Bronchopulmonale infecties veroorzaakt door <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bij patiënten met cystische fibrose | 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags met een maximum van 750 mg per dosis. | 10 tot 14 dagen   |

| <b>Indicaties</b>   | <b>Dagelijkse dosis in mg</b>   | <b>Totale behandelingsduur (inclusief mogelijke initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine)</b> |
|---|---|--|
| Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis   | 10 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags tot 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags met een maximum van 750 mg per dosis. | 10 tot 21 dagen  |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. De toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk beginnen na vermoedelijke of bevestigde blootstelling. | 10 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags met een maximum van 500 mg per dosis. | 60 dagen na de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> .                             |
| Andere ernstige infecties   | 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags met een maximum van 750 mg per dosis.   | Volgens het type infecties   |

#### *Bejaarde patiënten*

Bejaarde patiënten moeten een dosis krijgen die geselecteerd wordt volgens de ernst van de infectie en de creatinineklaring van de patiënt.

#### *Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie*

Aanbevolen begin- en onderhoudsdoses voor patiënten met verstoorde nierfunctie:

| <b>Creatinineklaring<br/>[ml/min/1,73m<sup>2</sup>]</b> | <b>Serumcreatinine<br/>[µmol/l]</b> | <b>Orale dosis<br/>[mg]</b>         |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|
| > 60  | < 124                               | zie gebruikelijke dosering.         |
| 30 - 60   | 124 tot 168                         | 250-500 mg elke 12 uur              |
| < 30  | > 169                               | 250-500 mg elke 24 uur              |
| Patiënten op hemodialyse                                | > 169                               | 250-500 mg elke 24 uur (na dialyse) |
| Patiënten op peritoneale dialyse                        | > 169                               | 250-500 mg elke 24 uur              |

Bij patiënten met een verstoorde leverfunctie is geen dosisaanpassing vereist.

De dosering bij kinderen met een verstoorde nier- en/of leverfunctie werd niet bestudeerd.

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De tabletten moeten zonder kauwen met vocht doorgeslikt worden. Ze kunnen los van de maaltijden worden ingenomen. Als ze op een lege maag worden ingenomen, wordt het

werkzaam bestanddeel sneller geabsorbeerd. Ciprofloxacinetabletten kunnen worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Ciprofloxacinetabletten mogen echter niet gelijktijdig worden toegediend met zuivelproducten (bijv. melk, yoghurt) of met mineraal verrijkte dranken (bijv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen. Daarom moeten Ciprofloxacinetabletten worden toegediend ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraalverrijkte dranken wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, zoals aanbevolen voor geneesmiddelen die calcium bevatten (zie rubriek 4.5, paragraaf Voedings- en zuivelproducten).

In ernstige gevallen of als de patiënt de tabletten niet kan innemen (bv. patiënten op enterale voeding), is het aanbevolen om de therapie in te zetten met intraveneus toegediend ciprofloxacinetot er op de orale toedieningsweg kan worden overgestapt.

Ciprofloxacinetabletten mogen niet worden fijngemaakt en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van volwassenen en pediatrische patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken. Bij deze patiënten kan een andere vorm (orale suspensie) worden gebruikt.

Als een dosis wordt vergeten, moet deze op elk moment worden ingenomen, maar niet later dan 6 uur vóór de volgende geplande dosis. Als er minder dan 6 uur overblijven voor de volgende dosis, mag de gemiste dosis niet worden ingenomen en moet de behandeling worden voortgezet zoals voorgeschreven bij de volgende geplande dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere quinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacineten tizanidine (zie rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluorochinolonen bevatten, moet het gebruik van ciprofloxacineworden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacinemag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

##### Ernstige infecties en gemengde infecties met grampositieve en anaërobe pathogenen

Ciprofloxacinemonotherapie is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties en infecties die te wijten kunnen zijn aan grampositieve of anaërobe pathogenen. Bij zulke infecties moet ciprofloxacinetamen worden toegediend met andere geschikte antibacteriële middelen.

##### Streptokokkeninfecties (ook *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacinetis niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties wegens onvoldoende werkzaamheid.

##### Infecties van de geslachtswegen

Door gonokokken veroorzaakte urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en inflammatoire bekkenaandoeningen kunnen veroorzaakt worden door fluoroquinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*-isolaten.

Daarom mag ciprofloxacin alleen toegediend worden voor de behandeling van door gonokokken veroorzaakte urethritis of cervicitis indien ciprofloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

Bij epididymo-orchitis en inflammatoire ziektes van het bekken mag empirisch ciprofloxacin alleen worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bv. een cefalosporine) tenzij ciprofloxacinresistente *Neisseria gonorrhoeae* uitgesloten kan worden. Als er geen klinische verbetering wordt bereikt na 3 dagen behandeling moet de therapie herzien worden.

#### Infecties van het urinewegstelsel

Resistentie voor fluorochinolonen van *Escherichia coli* – het pathogeen dat het vaakst betrokken is bij urineweginfecties – varieert binnen de Europese Unie. Voorschrijvers krijgen het advies om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie voor fluorochinolonen bij *Escherichia coli*.

De enkelvoudige dosis ciprofloxacin die gebruikt kan worden voor ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen zal naar verwachting minder werkzaam zijn dan de langere behandeling. Daarmee moet met name rekening worden gehouden gezien de toenemende resistentie van *Escherichia coli* voor chinolonen.

#### Intra-abdominale infecties

Er zijn slechts beperkte gegevens over de werkzaamheid van ciprofloxacin bij de behandeling van postoperatieve intra-abdominale infecties.

#### Reizigersdiarree

Bij de keuze voor ciprofloxacin moet er rekening gehouden worden met informatie over resistentie tegen ciprofloxacin bij de relevante pathogenen in de bezochte landen.

#### Infecties van de beenderen en gewrichten

Ciprofloxacin moet met andere antimicrobiële middelen gecombineerd worden naargelang van de resultaten van de microbiologische documentatie.

#### Inhalatieantrax

Gebruik bij mensen is gebaseerd op gevoeligheidsgegevens *in vitro* en op gegevens van proefdieren samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten nationale en/of internationale consensusdocumenten raadplegen over de behandeling van antrax.

#### Pediatrische populatie

Het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten moet de beschikbare officiële richtlijnen volgen. De behandeling met ciprofloxacin mag alleen ingezet worden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten.

Ciprofloxacin bleek arthropathie te veroorzaken in dragende gewrichten van onvolgroeide dieren. Veiligheidsgegevens uit een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek op ciprofloxacin-gebruik bij kinderen (ciprofloxacin: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; referentieproduct: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; spreiding van de leeftijden = 1 tot 17 jaar) bracht een incidentie van 7,2% en 4,6% aan het licht van vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde arthropathie (afgeleid uit klinische tekenen en symptomen in de gewrichten) op dag +42. De respectieve incidentie van geneesmiddelgerelateerde arthropathie na 1 jaar opvolging was 9,0% en 5,7%. De toename in vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde gevallen van arthropathie met de tijd was niet statistisch significant tussen de groepen. De behandeling mag alleen na een zorgvuldige afweging van

de voordelen tegen de risico's worden ingezet, vanwege de mogelijke bijwerkingen die verband houden met gewrichten en/of omringend weefsel (zie rubriek 4.8).

#### *Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose*

Klinisch onderzoek omvatte kinderen en adolescenten van 5-17 jaar. Er is meer beperkte ervaring beschikbaar voor de behandeling van kinderen tussen 1 en 5 jaar.

#### *Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis*

Behandeling van urineweginfecties met ciprofloxacine moet overwogen worden wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden, en moet gebaseerd zijn op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Klinisch onderzoek omvatte kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

#### *Andere specifieke ernstige infecties*

Andere ernstige infecties in overeenstemming met de officiële richtlijnen, of na zorgvuldige afweging van de baten tegen de risico's wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden, of na het falen van conventionele therapieën en wanneer de microbiologische documentatie het gebruik van ciprofloxacine rechtvaardigt.

Het gebruik van ciprofloxacine voor andere specifieke ernstige infecties dan hierboven vermeld werd niet geëvalueerd in klinisch onderzoek en de klinische ervaring is beperkt. Bijgevolg is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

#### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, tot anafylaxe en anafylactoïde reacties, kunnen optreden na een eenmalige dosis (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie zich voordoet, moet de behandeling met ciprofloxacine beëindigd worden en een adequate medische behandeling is vereist.

#### Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ciprofloxacine onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

#### Tendinitis en peesruptuur

Ciprofloxacine mag over het algemeen niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van peesaandoeningen/stoornissen als gevolg van quinolonenbehandeling. In zeer zeldzame gevallen kan ciprofloxacine niettemin worden voorgeschreven, na microbiologische documentatie van het veroorzakende organisme en afweging van de baten en risico's, aan deze patiënten voor de behandeling van sommige ernstige infecties, vooral als de standaardtherapie heeft gefaald of bacteriële resistentie is ontstaan, waar de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine rechtvaardigen.

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld



met corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroïden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

#### Patiënten met myasthenia gravis

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

#### Gevoeligheid voor licht

Ciprofloxacin heeft overgevoelighedsreacties voor licht veroorzaakt. Patiënten op ciprofloxacin moeten het advies krijgen om rechtstreekse blootstelling aan sterk zonlicht of UV-straling tijdens de behandeling te vermijden (zie rubriek 4.8).

#### Epileptische aanvallen

Het is bekend dat ciprofloxacin, net als andere quinolonen toevallen kan veroorzaken of de toevalsgrenswaarde kan verlagen. Gevallen van status epilepticus werden gemeld. Ciprofloxacin moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met stoornissen aan het CZS die de vatbaarheid voor toevallen verhogen. Als toevallen optreden, moet de behandeling met ciprofloxacin gestaakt worden (zie rubriek 4.8).

#### Psychiatrische reacties

Psychiatrische reacties kunnen optreden, zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin. In zeldzame gevallen kunnen depressie of psychose leiden tot suïcidale ideatie/gedachten die leiden tot zelfmoordpogingen of volbrachte zelfmoord. Bij depressie, psychose, zelfmoordgedachten of gedragingen moet de behandeling met ciprofloxacin gestaakt worden.

#### Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ciprofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

#### Visusstoornissen

Als het gezichtsvermogen vermindert of er treden oogsymptomen op, dan moet onmiddellijk een oogarts worden geraadpleegd.

#### Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van fluoroquinolonen, ook ciprofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval zoals:

- congenitaal lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- ongecorrigeerd verstoord elektrolytenevenwicht (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Bejaarde patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen, inclusief ciprofloxacin, in deze populaties.

(zie rubriek 4.2 (Bejaarde patiënten) en rubrieken 4.5, 4.8 en 4.9).

#### Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie, met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen. 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 4.8).

Bijgevolg mogen fluorochinolonen 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 een 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 (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, 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.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

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.

#### Dysglykemie

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij oudere diabetische patiënten 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 alle diabetische patiënten.

#### Maag-darmstelselaandoeningen

Het optreden van ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na de behandeling (tot verschillende weken na de behandeling) kan wijzen op een colitis als gevolg van antibioticagebruik (levensbedreigend met mogelijk fatale gevolgen), die onmiddellijke behandeling vereist (zie rubriek 4.8). In zulke gevallen moet de behandeling met ciprofloxacin onmiddellijk gestaakt worden en een geschikte therapie ingesteld. Antiperistaltische geneesmiddelen zijn gecontra-indiceerd in deze situatie.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Kristallurie geassocieerd met het gebruik van ciprofloxacin werd gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten goed gehydrateerd worden en te basische urine moet vermeden worden.

#### Verstoorde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacin voornamelijk in onveranderde vorm wordt uitgescheiden via de nieren, moet de dosis aangepast worden bij patiënten met een verstoorde nierfunctie zoals beschreven in rubriek 4.2 om een toename van de bijwerkingen door ciprofloxacinestapeling te vermijden.

#### Lever- en galaandoeningen

Gevalen van levernecrose tot levensbedreigend leverfalen werden gemeld met ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). In geval van tekenen en symptomen van leveraandoening (zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk, of pijnlijke buik), moet de behandeling gestopt worden.

#### Deficiëntie aan G6PD (glucose-6-fosfaatdehydrogenase)

Hemolytische reacties werden gemeld met ciprofloxacin bij patiënten met deficiëntie aan glucose-6-fosfaatdehydrogenase. Ciprofloxacin moet vermeden worden bij deze patiënten, tenzij geacht wordt dat het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico. In dit geval moet regelmatig gecontroleerd worden op mogelijke hemolyse.

#### Resistentie

Tijdens of na een behandelingskuur met ciprofloxacin kunnen bacteriën die resistentie tegen ciprofloxacin vertonen geïsoleerd worden, met of zonder een klinisch waarneembare superinfectie. Er kan een speciaal gevaar zijn voor selectie van ciprofloxacinresistente bacteriën tijdens zeer langdurige behandelingen en bij de behandeling van nosocomiale infecties en/of infecties veroorzaakt door *Staphylococcus* en *Pseudomonas* species.

#### Cytochroom P450

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan zo de serumconcentratie verhogen van gelijktijdig toegediende producten die ook door dit enzym worden afgebroken (bv. theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. Daarom moeten patiënten die deze producten gelijktijdig gebruiken met ciprofloxacin nauwlettend gevolgd worden voor klinische tekenen van overdosering en het kan zijn dat de serumconcentraties bijgehouden moeten worden (bv. van theofylline) (zie rubriek 4.5).

#### Methotrexaat

Het gelijktijdige gebruik van ciprofloxacin met methotrexaat is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### Interactie met tests

De activiteit *in vitro* van ciprofloxacin tegen *Mycobacterium tuberculosis* kan vals negatieve bacteriologische testresultaten opleveren in specimens van patiënten op ciprofloxacin.

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

#### Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

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

Ciprofloxacin moet net als andere fluoroquinolonen voorzichtig gebruikt worden bij patiënten op geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

#### *Vorming van chelaatcomplexen*

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en multivalente kationhoudende geneesmiddelen en mineraal supplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelamer of lanthaancarbonaat), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) met magnesium, aluminium, of calcium vermindert de absorptie van ciprofloxacin. Ciprofloxacin moet dan ook ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na deze preparaten worden toegediend. De beperking geldt niet voor antacida van de klasse van H<sub>2</sub>-receptorblokkers.

#### *Voedsel en zuivelproducten*

Calcium in de voeding als onderdeel van een maaltijd heeft geen significante invloed op de absorptie van ciprofloxacin (oraal). Daardoor kunnen ciprofloxacin tabletten worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Echter, ciprofloxacin tabletten gelijktijdig toegediend met zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken (bijv. melk, yoghurt, met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten of dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, kunnen de absorptie van ciprofloxacin verminderen. De gelijktijdige inname van zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken die afzonderlijk van de maaltijd worden ingenomen, met ciprofloxacin tabletten moet daarom worden vermeden en ciprofloxacin tabletten dienen ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken te worden toegediend wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, zoals aanbevolen voor geneesmiddelen die calcium bevatten (zie rubriek 4.2).

Zie ook de bovenstaande paragraaf Chelaatcomplexvorming.

#### *Probenecid*

Probenecid interfereert met de nieruitscheiding van ciprofloxacin. Gelijktijdige toediening van probenecid en ciprofloxacin verhoogt de serumconcentratie van ciprofloxacin.

#### *Metoclopramide*

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin (oraal), waardoor de piekplasmaconcentratie sneller bereikt wordt. Er werd geen effect waargenomen op de biobeschikbaarheid van ciprofloxacin.

#### *Omeprazol*

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die ciprofloxacin en omeprazol bevatten, leidde tot een lichte afname van de C<sub>max</sub> en de AUC van ciprofloxacin.

#### Effecten van ciprofloxacin op andere farmaca:

##### *Tizanidine*

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met gezonde patiënten, was er een stijging in de serumtizanidineconcentratie (de C<sub>max</sub> steeg 7-maal, bereik: 4 tot 21 maal; de AUC steeg 10 maal, bereik: 6 tot 24 maal) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. De verhoogde serumtizanidineconcentratie gaat gepaard met een versterkt hypotensief en sederend effect.

##### *Methotrexaat*

Het renale tubulaire transport van methotrexaat kan geremd worden door gelijktijdige toediening van ciprofloxacin, wat kan leiden tot hogere plasmaconcentraties van methotrexaat en een hoger risico op toxische methotrexaatreacties. Gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

##### *Theofylline*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en theofylline kan een ongewenste stijging veroorzaken in de serumtheofyllineconcentratie. Dit kan leiden tot theofyllinebijwerkingen die in zeldzame gevallen levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens gelijktijdig gebruik moet de serumtheofyllineconcentratie gecontroleerd worden en de theofyllinedosis moet zo nodig verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

#### *Andere xanthinederivaten*

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline), werden verhoogde serumconcentraties van deze xanthinederivaten gemeld.

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en fenytoïne kan leiden tot verhoogde of verlaagde serumconcentraties van fenytoïne, zodat het raadzaam is de geneesmiddelconcentraties te volgen.

#### *Ciclosporine*

Er werd een voorbijgaande toename in de concentratie van serumcreatinine waargenomen als geneesmiddelen die ciprofloxacin en ciclosporine bevatten gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het nodig om vaak (twee keer per week) de serumcreatinineconcentratie te controleren bij deze patiënten.

#### *Vitamine K-antagonisten*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan het anticoagulerende effect versterken. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, leeftijd en algemene status van de patiënt, zodat de bijdrage van ciprofloxacin aan de stijging in INR (internationale normalised ratio) moeilijk te evalueren is. De INR moet vaak gecontroleerd worden tijdens en kort na gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluïndion).

#### *Duloxetine*

In klinisch onderzoek werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine met sterke remmers van het isozym CYP450 1A2, zoals fluvoxamine, kan leiden tot een stijging van de AUC en  $C_{max}$  van duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijk interactie met ciprofloxacin, kunnen vergelijkbare effecten verwacht worden bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

#### *Ropinirol*

Uit een klinisch onderzoek is gebleken dat gelijktijdig gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 isozym, de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol verhoogt met respectievelijk 60% en 84%. De bijwerkingen van ropinirol moeten in het oog gehouden worden en een eventuele dosisaanpassing is aanbevolen tijdens en kort na gelijktijdige toediening met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

#### *Lidocaïne*

Bij gezonde proefpersonen werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met lidocaïne en ciprofloxacin, een matige remmer van het isozym CYP450 1A2, de klaring van intraveneus toegediend lidocaïne met 22% vertraagt. Hoewel de behandeling met lidocaïne goed werd verdragen, kan er een interactie zijn met ciprofloxacin waardoor bijwerkingen kunnen optreden bij gelijktijdige toediening.

#### *Clozapine*

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen stegen de serumconcentraties van clozapine en N-desmethylozapine met respectievelijk 29% en 31%. Klinisch toezicht en geschikte aanpassing van de clozapinedosering tijdens en kort na gelijktijdige toediening met ciprofloxacin is raadzaam (zie rubriek 4.4).

### *Sildenafil*

De  $C_{max}$  en AUC van sildenafil waren ongeveer verdubbeld bij gezonde proefpersonen na een orale dosis van 50 mg die gelijktijdig werd toegediend met 500 mg ciprofloxacin. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van ciprofloxacin samen met sildenafil en moeten risico's en de voordelen tegen elkaar afgewogen worden.

### *Agomelatine*

In klinische studies is aangetoond dat fluvoxamine, als een sterke remmer van het CYP450-1A2 isozym, het metabolisme van agomelatine aanzienlijk remt, wat leidt tot een 60-voudige toename van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie 'cytochroom P450' in rubriek 4.4).

### *Zolpidem*

Bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin kan de bloedspiegel van zolpidem stijgen; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

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

### Zwangerschap

De beschikbare gegevens over toediening van ciprofloxacin aan zwangere vrouwen wijzen niet op malformatieve of foeto-/neonatale toxiciteit van ciprofloxacin. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten door reproductietoxicologie. In jonge en prenatale dieren blootgesteld aan quinolonen werden effecten op het onvolgroeide kraakbeen waargenomen. Het is dan ook niet uit te sluiten dat het geneesmiddel schade kan veroorzaken aan het gewrichtskraakbeen bij onvolgroeide menselijke organismen / foetussen (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel is het beter om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

### Borstvoeding

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het mogelijke risico op gewrichtsschade mag ciprofloxacin niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

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

Door de neurologische effecten kan ciprofloxacin de reactietijd beïnvloeden. Hierdoor kan het vermogen om voertuigen te besturen en machines te bedienen verstoord zijn.

## **4.8 Bijwerkingen**

De vaakst gemelde bijwerkingen (ADR's) zijn misselijkheid en diarree.

De bijwerkingen van ciprofloxacin waargenomen bij klinisch onderzoek en toezicht na het in de handel brengen (orale, intraveneuze, en sequentiële therapie) worden hieronder gesorteerd per frequentie-categorie weergegeven. De frequentie-analyse houdt rekening met gegevens van zowel de orale als de intraveneuze toedieningsvorm van ciprofloxacin.

Samenvatting van de productkenmerken

| <b>Vaak</b><br>≥ 1/100 tot <<br>1/10          | <b>Soms</b><br>≥ 1/1000 tot<br>< 1/100                            | <b>Zelden</b><br>≥ 1/10000 tot <<br>1/1000  | <b>Zeer zelden</b><br>< 1/10000   | <b>Frequentie<br/>niet bekend</b><br>(kan met de<br>beschikbare<br>gegevens niet<br>worden<br>bepaald) |
|---|---|---|---|--|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>  |   |   |   |  |
|   | Mycotische<br>superinfecties                                      |   |   |  |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>     |   |   |   |  |
|   | Eosinofilie   | Leukopenie<br>Anemie<br>Neutropenie<br>Leukocytose<br>Trombocytopenie<br>Trombocytemie  | Hemolytische anemie<br>Agranulocytose<br>Pancytopenie<br>(levensbedreigend)<br>Beenmergdepressie<br>(levensbedreigend)                                      |  |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen</b>              |   |   |   |  |
|   |   | Allergische reactie<br>Allergisch oedeem /<br>angio-oedeem  | Anafylactische reactie<br>Anafylactische shock<br>(levensbedreigend) (zie<br>rubriek 4.4)<br>Serumziekte-achtige<br>reactie                                 |  |
| <b>Endocriene aandoeningen</b>                |   |   |   |  |
|   |   |   |   | Syndroom van<br>inadequate<br>secretie van<br>antidiuretisch<br>hormoon<br>(SIADH)                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> |   |   |   |  |
|   | Minder eetlust  | Hyperglykemie<br>Hypoglykemie (zie<br>rubriek 4.4)  |   | Hypoglykemisch<br>coma (zie<br>rubriek 4.4)  |
| <b>Psychische stoornissen*</b>                |   |   |   |  |
|   | Psychomotorische<br>hyperactiviteit /<br>agitatie                 | Verwardheid en<br>desoriëntatie<br>Angstreactie<br>Abnormale dromen<br>Depressie (potentieel<br>leidend tot suïcidale<br>ideatie/gedachten of<br>zelfmoordpogingen<br>en volbrachte<br>zelfmoord) (zie<br>rubriek 4.4)<br>Hallucinaties | Psychotische reacties<br>(potentieel leidend tot<br>suïcidale<br>ideatie/gedachten of<br>zelfmoordpogingen en<br>volbrachte zelfmoord)<br>(zie rubriek 4.4) | Manie,<br>inclusief<br>hypomanie   |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen*</b>              |   |   |   |  |
|   | Hoofdpijn<br>Duizeligheid<br>Slaapstoornissen<br>Smaakstoornissen | Par- en dysesthesie<br>Hypo-esthesie<br>Tremor<br>Toevallen (incl.<br>status epilepticus)<br>(zie rubriek 4.4)<br>Vertigo   | Migraine<br>Verstoorde coördinatie<br>Gangstoornissen<br>Reukzenuwstoornissen<br>Intracraniale hypertensie<br>en pseudotumor cerebri                        | Perifere<br>neuropathie<br>en<br>polyneuropathie<br>(zie rubriek<br>4.4)                               |
| <b>Oogaandoeningen*</b>                       |   |   |   |  |
|   |   | Visusstoornissen (bv.<br>diplopie)  | Visuele kleurafwijkingen  |  |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*</b>  |   |   |   |  |

Samenvatting van de productkenmerken

| <b>Vaak</b><br>≥ 1/100 tot < 1/10                        | <b>Soms</b><br>≥ 1/1000 tot < 1/100  | <b>Zelden</b><br>≥ 1/10000 tot < 1/1000   | <b>Zeer zelden</b><br>< 1/10000   | <b>Frequentie niet bekend</b><br>(kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)   |
|--|--|---|---|--|
|  |  | Oorsuizen<br>Gehoorverlies /<br>gehoorstoornissen   |   |  |
| <b>Hartstoornissen**</b>                                 |  |   |   |  |
|  |  | Tachycardie   |   | Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (overwegend gemeld bij patiënten met risicofactoren voor verlenging van het QT-interval), verlengd QT-interval op het ecg (zie rubrieken 4.4 en 4.9). |
| <b>Bloedvataandoeningen**</b>                            |  |   |   |  |
|  |  | Vasodilatatie<br>Hypotensie<br>Syncope  | Vasculitis  |  |
| <b>Ademhalings-, borstkas- en mediastinumstoornissen</b> |  |   |   |  |
|  |  | Dyspneu (ook astmatische toestand)  |   |  |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>                      |  |   |   |  |
| Misselijkheid<br>Diarree                                 | Braken<br>Gastro-intestinale en abdominale pijn<br>Dyspepsie<br>Winderigheid | Colitis als gevolg van antibioticagebruik, zeer zelden met mogelijke fatale gevolgen) (zie rubriek 4.4) | Pancreatitis  |  |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b>                         |  |   |   |  |
|  | Stijging in transaminasen<br>Stijging in bilirubine                          | Leverinsufficiëntie<br>Cholestatische icterus<br>Hepatitis  | Levernecrose (zeer zelden evoluerend tot levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) |  |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>                    |  |   |   |  |



| <b>Vaak</b><br>≥ 1/100 tot <<br>1/10                          | <b>Soms</b><br>≥ 1/1000 tot<br>< 1/100   | <b>Zelden</b><br>≥ 1/10000 tot <<br>1/1000  | <b>Zeer zelden</b><br>< 1/10000   | <b>Frequentie<br/>niet bekend</b><br>(kan met de<br>beschikbare<br>gegevens niet<br>worden<br>bepaald)  |
|---|--|---|---|---|
|   | Uitslag<br>Jeuk<br>Netelroos   | Gevoeligheidsreacties<br>voor licht (zie<br>rubriek 4.4)  | Petechiën<br>Erythema multiforme<br>Erythema nodosum<br>Stevens-<br>Johnsonsyndroom<br>(mogelijk<br>levensbedreigend)<br>syndroom van Lyell<br>(mogelijk<br>levensbedreigend) | Acute<br>generaliseerde<br>exanthemateuze<br>pustulosis<br>(AGEP),<br>Drugreactie<br>met eosinofilie<br>en<br>systemische<br>symptomen<br>(DRESS) |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen*</b>        |  |   |   |   |
|   | Skeletspierstelsel<br>pijn (bv. pijn in<br>extremiteiten, rug,<br>borstkas)<br>Artralgie | Myalgie<br>Artritis<br>Toegenomen<br>spiertonus en<br>krampen                                   | Spierzwakte<br>Tendinitis<br>Peesruptuur<br>(overwegend<br>Achillespees) (zie<br>rubriek 4.4)<br>Verergering van<br>symptomen van<br>myasthenia gravis (zie<br>rubriek 4.4)   |   |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>                          |  |   |   |   |
|   | Nieraandoeningen   | Nierfalen<br>Hematurie<br>Kristallurie (zie<br>rubriek 4.4)<br>Tubulo-interstitiële<br>nefritis |   |   |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*</b> |  |   |   |   |
|   | Asthenie<br>Koorts   | Oedeem<br>Transpireren<br>(hyperhidrose)  |   |   |
| <b>Onderzoeken</b>  |  |   |   |   |
|   | Stijging in<br>alkalische fosfatase<br>in het bloed                                      | Stijging in amylase   |   | Toegenomen<br>INR (bij<br>patiënten<br>behandeld met<br>vitamine K-<br>antagonisten)  |

\* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf 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 patiënten

De boven genoemde incidentie van arthropathie (arthralgie, artritis) verwijst naar gegevens die verzameld werden in studies met volwassenen. Bij kinderen werd arthropathie 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:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

E-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **4.9 Overdosering**

Van een overdosering van 12 g werd gemeld dat deze leidde tot lichte toxiciteitssymptomen. Van een acute overdosering van 16 g werd gemeld dat deze acuut nierfalen veroorzaakte.

### Symptomen

De symptomen bij overdosering omvatten duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, toevallen, hallucinaties, verwardheid, abdominaal ongemak, nier- en leverinsufficiëntie alsook kristallurie en hematurie. Omkeerbare niertoxiciteit werd gemeld.

### Behandeling

Behalve de routine noodmaatregelen zoals maaglediging gevolgd door medisch koolstof is het aanbevolen om de nierfunctie te volgen, inclusief zo nodig pH en zuurgraad van de urine, om kristallurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden gehouden. Antacida met calcium of magnesium kunnen theoretisch de absorptie verminderen van ciprofloxacin bij overdosering. Slechts een kleine hoeveelheid van het ciprofloxacin (<10%) wordt geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

In geval van overdosering moeten de symptomen behandeld worden. Het ecg moet gevolgd worden, vanwege de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Fluoroquinolonen, ATC-code: J01MA02

### Werkingsmechanisme

De bactericide werking van ciprofloxacin, een antibacterieel fluoroquinolon, komt voort uit de inhibitie van zowel topo-isomerase II (DNA-gyrase) als topo-isomerase IV, vereist voor de bacteriële DNA-replicatie, transcriptie, herstel en recombinatie.

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt af van de verhouding tussen de piekconcentratie in het serum ( $C_{max}$ ) en de minimale inhiberende concentratie (MIC) van ciprofloxacin voor een bacterieel pathogeen en de verhouding tussen de oppervlakte onder de kromme (AUC) en de MIC.

### Resistentiemechanisme

De resistentie voor ciprofloxacine kan *in vitro* verworven worden door een stapsgewijze stapeling van mutaties in de doelwitsites van zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. Dit levert een variabele graad van kruisresistentie op tussen ciprofloxacine en andere fluoroquinolonen. Eenmalige mutaties kunnen geen klinische resistentie opleveren, maar meervoudige mutaties leveren over het algemeen wel klinische weerstand op voor veel of alle geneesmiddelen binnen dezelfde klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzaam bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluoroquinolonen, afhankelijk van de fysiochemische eigenschappen van de verschillende werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van de transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* mechanismen voor resistentie worden vaak waargenomen in klinische isolaten. De resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren zoals permeatiebarrières (vaak bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen de gevoeligheid voor ciprofloxacine beïnvloeden.

Weerstand door plasmiden gecodeerd op qnr-genen werd gemeld.

### Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor ciprofloxacine interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx).

De prevalentie van verworven resistentie kan in plaats en tijd variëren voor bepaalde soorten en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet het advies van een deskundige worden gevraagd als de lokale prevalentie van resistentie zo is dat het nut van het product voor ten minste sommige types van infecties twijfelachtig is.

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

## **ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN**

### Aërobe grampositieve micro-organismen

*Bacillus anthracis* (1)

### Aërobe gramnegatieve micro-organismen

*Aeromonas* spp.

*Brucella* spp.

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella* spp.

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella* spp.

*Salmonella* spp.\*

*Shigella* spp.\*

*Vibrio* spp.

*Yersinia pestis*

### Anaërobe micro-organismen

*Mobiluncus*

Andere micro-organismen

*Chlamydia trachomatis* (\$)

*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN**

Aërobe grampositieve micro-organismen

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus* spp.\* (2)

Aërobe gramnegatieve micro-organismen

*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>

*Burkholderia cepacia*<sup>++</sup>

*Campylobacter* spp.<sup>\*\*</sup>

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*\*

*Escherichia coli*\*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*\*

*Morganella morganii*\*

*Neisseria gonorrhoeae*\*

*Proteus mirabilis*\*

*Proteus vulgaris*\*

*Providencia* spp.

*Pseudomonas aeruginosa*\*

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*\*

Anaërobe micro-organismen

*Peptostreptococcus* spp.

*Propionibacterium acnes*

**INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN**

Aërobe grampositieve micro-organismen

*Actinomyces*

*Enterococcus faecium*

*Listeria monocytogenes*

Aërobe gramnegatieve micro-organismen

*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaërobe micro-organismen

Uitgezonderd die in de lijst hierboven

Andere micro-organismen

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealyticum*

\* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij de goedgekeurde klinische indicaties

+ resistentiepercentage  $\geq 50\%$  in één of meer EU-landen

- (S): Natuurlijke intermediaire gevoeligheid in afwezigheid van verworven resistentiemechanismen
- (1): Onderzoek werd uitgevoerd met infecties bij proefdieren door inhalatie van sporen van *Bacillus anthracis*. Uit dit onderzoek blijkt dat de spoedige toediening van antibiotica na de blootstelling de ontwikkeling van ziekte voorkomt als de behandeling wordt opgesteld naar de afname van het aantal sporen in het organisme onder de niet werkzame dosis. Het aanbevolen gebruik bij menselijke patiënten is hoofdzakelijk gebaseerd op de gevoeligheid *in vitro* en op gegevens van proefdieren samen met beperkte gegevens bij de mens. Een behandeling van twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacin bij de dosis van 500 mg tweemaal daags wordt beschouwd als doeltreffend om antraxinfectie bij mensen te voorkomen. De behandelende arts moet de nationale en/of internationale consensusdocumenten raadplegen over de behandeling van antrax.
- (2): Methicillineresistente *S. aureus* drukken zeer vaak co-weerstand uit voor fluoroquinolonen. Het percentage methicillineresistentie ligt rond 20 tot 50% bij alle stafylokokkensoorten en is gewoonlijk hoger in nosocomiale isolaten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van eenmalige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacinetabletten wordt ciprofloxacin snel en sterk geabsorbeerd, voornamelijk uit de dunne darm. De piekserumconcentratie wordt na 1-2 uur bereikt.

Eenmalige doses van 100-750 mg hebben (dosisafhankelijke) piekserumconcentraties ( $C_{max}$ ) geproduceerd tussen 0,56 en 3,7 mg/l. De serumconcentraties stijgen evenredig met de doses tot 1000 mg.

De absolute biobeschikbaarheid is ongeveer 70-80%.

Een orale dosis van 500 mg om de 12 uur bleek een oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdcurve (AUC) te produceren equivalent aan die geproduceerd door een intraveneuze infusie om de 12 uur van 400 mg ciprofloxacin over 60 minuten.

### Distributie

Ciprofloxacin bindt weinig aan eiwitten (20-30%). Ciprofloxacin is in het plasma voornamelijk aanwezig in een niet geïoniseerde vorm en heeft een groot distributievolume bij evenwicht van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacin bereikt hoge concentraties in uiteenlopende weefsels zoals de longen (epitheliaal vocht, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken letsels (*Cantharides*-blaarvocht), en de urinewegen en geslachtsorganen (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die hoger liggen dan de plasmaconcentratie.

### Biotransformatie

Er werden lage concentraties van vier metabolieten gemeld, namelijk: desethyleenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) en formylciprofloxacin (M 4). De metabolieten vertonen *in vitro* antimicrobiële activiteit maar in mindere mate dan de moederverbinding.

Het is bekend dat ciprofloxacin de CYP450 1A2 isozymen matig inhibeert.

### Eliminatie

Ciprofloxacin wordt voornamelijk uitgescheiden in onveranderde vorm, zowel via de nieren, als in mindere mate via de feces. De serumeliminatiehalfwaardetijd bij proefpersonen met een normale nierfunctie is ongeveer 4-7 uur.

| <b>Uitscheiding van ciprofloxacin ( % van dosis)</b> |                         |              |
|--|-------------------------|--------------|
|  | <b>Orale toediening</b> |              |
|  | <b>Urine</b>            | <b>Feces</b> |
| Ciprofloxacin  | 44,7                    | 25,0         |
| Metabolieten (M1-M4)                                 | 11,3                    | 7,5          |

De nierklaring ligt tussen 180-300 ml/kg/u en de totale lichaamsklaring tussen 480-600 ml/kg/u. Ciprofloxacin ondergaat glomerulaire filtratie en tubulaire uitscheiding. Bij ernstig verstoorde nierfunctie verlengt de halfwaardetijd van ciprofloxacin tot 12 uur.

De niet-renale klaring van ciprofloxacin is voornamelijk te wijten aan de actieve trans-intestinale uitscheiding en het metabolisme. 1% van de dosis wordt uitgescheiden via de gal. Ciprofloxacin is in hoge concentraties in de gal aanwezig.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek bij kinderen waren de  $C_{max}$  en AUC niet leeftijdafhankelijk (boven de leeftijd van één jaar). Er werd geen merkbare stijging waargenomen in  $C_{max}$  en AUC na herhaaldelijke toediening (10 mg/kg driemaal daags).

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

Deze waarden liggen binnen het bereik gemeld voor volwassenen bij therapeutische doses. Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse van pediatrische patiënten met uiteenlopende infecties, is de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en de biobeschikbaarheid van de orale suspensie ligt tussen 50 en 80%.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

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

Net als een aantal andere quinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij de klinisch relevante blootstellingsconcentraties. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fototumorigeen effect van ciprofloxacin *in vitro* en in dierenexperimenten. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyrase-remmers.

#### Verdraagbaarheid voor de gewrichten

Zoals gemeld voor andere gyrase-remmers, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan de grote gewichtdragende gewrichten in onvolgroeide dieren. De omvang van de schade aan het kraakbeen varieert met de leeftijd, de soort en de dosis; de schade kan beperkt worden door de gewrichten te ontlasten van het gewicht. Studies met mature dieren (ratten, honden) leverden geen tekenen op van kraakbeenletsels. In een onderzoek bij jonge beagle-honden veroorzaakte ciprofloxacin ernstige veranderingen in de gewrichten bij therapeutische doses na twee weken behandeling, die nog steeds waargenomen werden na 5 maanden.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Kern van de tablet*

Microkristallijne cellulose  
Maïszetmeel  
Crospovidon  
Gepregelatiniseerd zetmeel  
Watervrij colloïdaal silica  
Magnesiumstearaat

#### *Filmomhulling*

Hypromellose  
Titaniumdioxide (E171)  
Polydextrose  
Glyceroltriacetaat  
Macrogol 8000

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

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

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

PVDC/PVC/aluminiumfolie blisterverpakking in een doos: 1, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 100 en 120 tabletten.

PP tablettencontainer met PE dop (met optioneel vulmiddel van polyethyleen): 6, 10, 12, 14, 16, 20, 100 en 120 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Ciprofloxacin Viatriis 500 mg filmomhulde tabletten: BE223282 (blisterverpakking)  
Ciprofloxacin Viatriis 500 mg filmomhulde tabletten: BE473004 (tablettentainer)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 mei 2001  
Datum van laatste verlenging: 29 november 2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

10/2024