

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten
Ciprofloxacin Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten
Ciprofloxacin Sandoz 750 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ciprofloxacin (als hydrochloridemonohydraat).

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg ciprofloxacin (als hydrochloridemonohydraat).

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg:
Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg ciprofloxacin (als hydrochloridemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg:
Witte, ronde, filmomhulde tabletten met breukstreep aan één kant, bedrukt met “cip 250” aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg:
Witte, langwerpige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide kanten, bedrukt met “cip 500” aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg:
Witte, langwerpige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide kanten, bedrukt met “cip 750” aan één kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Sandoz filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er moet speciale aandacht worden besteed aan de beschikbare informatie over de resistentie tegen ciprofloxacin voor de behandeling wordt gestart.

Volwassenen

- Ondersteluchtweginfecties door gramnegatieve bacteriën
 - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden
 - Bij exacerbaties van chronisch obstructief longlijden mag ciprofloxacin uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere

antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.

- bronchopulmonale infecties bij mucoviscidose of bronchiëctasieën
- pneumonie
- Chronische suppuratieve otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, vooral indien veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën
- Ongecompliceerde acute cystitis
 - Bij ongecompliceerde acute cystitis mag ciprofloxacine 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
- Gecomplieerde urineweginfecties
- Bacteriële prostatitis
- Infecties van de tractus genitalis
 - gonokokkenurethritis en -cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymo-orchitis met inbegrip van gevallen veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - pelvipерitonitis met inbegrip van gevallen veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecties van het maag-darmkanaal (bijv. reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en de weke delen veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van de beenderen en de gewrichten
- Profylaxe van invasieve infecties te wijten aan *Neisseria meningitidis*
- Inhalatieanthrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacine mag worden gebruikt voor de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk toe te schrijven is aan een bacteriële infectie.

Kinderen en adolescenten

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

Ciprofloxacine kan ook worden gebruikt om ernstige infecties te behandelen bij kinderen en adolescenten als dat noodzakelijk wordt geacht.

De behandeling mag alleen worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van mucoviscidose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Er moet rekening worden gehouden met de officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering hangt af van de indicatie, de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid van de oorzakelijke kiem(en) voor ciprofloxacine, de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht.

De duur van de behandeling hangt af van de ernst van de ziekte en het klinische en bacteriologische verloop.

Bij de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën (bijv. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) kunnen hogere doseringen van ciprofloxacine en gelijktijdige toediening met andere geschikte antimicrobiële middelen vereist zijn.

Bij de behandeling van bepaalde infecties (bijv. pelviperitonitis, intra-abdominale infecties, infecties bij neutropenische patiënten en infecties van beenderen en gewrichten) kan gelijktijdige toediening met andere geschikte antibacteriële middelen vereist zijn afhankelijk van de betrokken pathogenen.

Volwassenen

| Indicaties | | Dagdosering in mg | Totale duur van behandeling (mogelijk met inbegrip van een initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|---|
| Infecties van de onderste luchtwegen | | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 7 tot 14 dagen |
| Infecties van de bovenste luchtwegen | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische suppuratieve otitis media | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 750 mg tweemaal per dag | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties (zie rubriek 4.4) | Ongecompliceerde acute cystitis | 250 mg tweemaal per dag tot 500 mg tweemaal per dag | 3 dagen |
| | Bij premenopauzale vrouwen kan een eenmalige dosis van 500 mg worden gebruikt | | |
| | Gecompliceerde cystitis, acute pyelonefritis | 500 mg tweemaal per dag | 7 dagen |
| | Gecompliceerde pyelonefritis | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | Minstens 10 dagen, kan in sommige specifieke omstandigheden (zoals abscessen) langer dan 21 dagen worden toegediend |
| | Bacteriële prostatitis | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 2 tot 4 weken (acute) tot 4 tot 6 weken (chronische) |
| Infecties van de tractus genitalis | Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg als een enkele dosis | 1 dag (een enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | Minstens 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmkanaal en intra-abdominale | Diarree veroorzaakt door bacteriële pathogenen zoals <i>Shigella</i> spp. andere | 500 mg tweemaal per dag | 1 dag |

| | | | |
|---|--|---|--|
| infecties | dan <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | | |
| | Diarree veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg tweemaal per dag | 5 dagen |
| | Diarree veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg tweemaal per dag | 3 dagen |
| | Tyfus | 500 mg tweemaal per dag | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties door gramnegatieve bacteriën | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en de weke weefsels | | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | 7 tot 14 dagen |
| Infecties van botten en gewrichten | | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | max. 3 maanden |
| Neutropenische patiënten met koorts vermoedelijk als gevolg van een bacteriële infectie. Ciprofloxacine moet samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend overeenkomstig de officiële richtlijnen. | | 500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag | De behandeling moet gedurende de hele periode van neutropenie worden voortgezet. |
| Profylaxe van invasieve infecties veroorzaakt door <i>Neisseria meningitidis</i> | | 500 mg als een enkele dosis | 1 dag (eenmalige dosis) |
| Inhalatieanthrax profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die een perorale behandeling kunnen innemen, indien klinisch geschikt. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na de vermoede of bevestigde blootstelling worden gestart. | | 500 mg tweemaal per dag | 60 dagen vanaf de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Pediatrische patiënten

| Indicaties | Dagdosering in mg | Totale duur van behandeling (mogelijk met inbegrip van een initiële parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|--|
| Mucoviscidose | 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een maximum van 750 mg per dosis. | 10 tot 14 dagen |
| Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis | 10 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag tot 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een maximum van 750 mg per dosis. | 10 tot 21 dagen |
| Inhalatieanthrax profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die een perorale behandeling kunnen innemen, indien | 10 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een maximum van 500 mg per dosis. | 60 dagen vanaf de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

| | | |
|--|---|----------------------------------|
| klinisch geschikt. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na de vermoede of bevestigde blootstelling worden gestart. | | |
| Andere ernstige infecties | 20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een maximum van 750 mg per dosis. | Naargelang van het type infectie |

Ouderen

Bij ouderen moet de dosering worden bepaald aan de hand van de ernst van de infectie en de creatinineklaring van de patiënt.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie

Aanbevolen start- en onderhoudsdoseringen voor patiënten met een verminderde nierfunctie:

| Creatinineklaring (ml/min/1,73 m²) | Serumcreatinine [µmol/l] | Orale dosering [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 |
| Hemodialysepatiënten | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na dialyse) |
| Patiënten in peritoneale dialyse | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie is een aanpassing van de dosering niet vereist.

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

Wijze van toediening

De tabletten moeten met vloeistof worden ingenomen zonder ze te kauwen. Ze kunnen ongeacht de maaltijden worden ingenomen. Bij inname op een nuchtere maag wordt de werkzame stof sneller geabsorbeerd. Ciprofloxacine tabletten mogen niet worden ingenomen met zuivelproducten (bijv. melk, yoghurt) of met mineralen verrijkt fruitsap (bijv. sinaasappelsap met extra calcium) (zie rubriek 4.5).

In ernstige gevallen of als de patiënt niet in staat is om tabletten in te nemen (bijv. patiënten die enterale voeding krijgen), wordt aanbevolen om de behandeling te starten met ciprofloxacine intraveneus tot een overschakeling op orale toediening mogelijk is.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Concomitante toediening van ciprofloxacine en 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 ciprofloxacine worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacine mag 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).

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 fluorochinolonen 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.

Ernstige infecties en menginfecties met grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacine in monotherapie is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties en infecties die zouden kunnen te wijten zijn aan grampositieve of anaerobe pathogenen. Bij dergelijke infecties moet ciprofloxacine samen met andere geschikte antibacteriële middelen worden toegediend.

Streptokokkeninfecties (met inbegrip van *Streptococcus pneumoniae*)

Wegens onvoldoende werkzaamheid wordt ciprofloxacine niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties.

Infecties van de tractus genitalis

Gonokokkenurethritis, -cervicitis, -epididymo-orchitis en -pelviperitonitis kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae*-stammen.

Daarom mag ciprofloxacine bij de behandeling van een gonokokkenurethritis of -cervicitis alleen worden toegediend na uitsluiting van een ciprofloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae*.

Bij een epididymo-orchitis en pelviperitonitis mag ciprofloxacine empirisch alleen worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) tenzij een ciprofloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als er geen klinische verbetering wordt verkregen na 3 dagen behandeling, moet de behandeling worden herzien.

Urineweginfectie

Resistentie van *Escherichia coli* - de frequentste verwekker van urineweginfecties - tegen fluorochinolonen verschilt van land tot land in de Europese Unie. We raden de voorschrijvende artsen aan om rekening te houden met de plaatselijke prevalentie van resistentie van *Escherichia coli* tegen fluorochinolonen. De eenmalige dosis ciprofloxacine die kan worden gebruikt bij een ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen, zal allicht minder efficiënt zijn dan een langere behandeling. Daar moet zeker rekening mee worden gehouden in het licht van de stijgende resistentie van *Escherichia coli* tegen chinolonen.

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

Bij de keuze van ciprofloxacine moet rekening worden gehouden met informatie over resistentie van relevante pathogenen tegen ciprofloxacine in de bezochte landen.

Infecties van de beenderen en de gewrichten

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

Anthrax via inhalatie

Het gebruik bij de mens is gebaseerd op *in-vitro*gegevens over de gevoeligheid, dierexperimentele gegevens en beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten nationale en internationale consensusdocumenten over de behandeling van anthrax raadplegen.

Pediatrische patiënten

Bij gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten moeten de beschikbare officiële richtlijnen worden nageleefd.

De behandeling met ciprofloxacin mag alleen worden gestart door artsen die ervaring hebben met de behandeling van mucoviscidose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten.

Het is bewezen dat ciprofloxacin een artropathie van gewichtdragende gewrichten van onvolwassen dieren veroorzaakt.

Volgens gegevens over de veiligheid van een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met ciprofloxacin bij kinderen (ciprofloxacin: n = 335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkingsproducten: n = 349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; spreiding = 1 tot 17 jaar) bedroeg de incidentie van vermoedelijke medicamenteuze artropathie (met klinische tekenen en symptomen van de gewrichten) op dag + 42 7,2% en 4,6%. De incidentie van medicamenteuze artropathie na een follow-up van 1 jaar was respectievelijk 9,0% en 5,7%. Er was geen statistisch significant verschil in de stijging van het aantal gevallen van vermoedelijke medicamenteuze artropathie na verloop van tijd tussen de groepen. De behandeling mag alleen worden gestart na een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding gezien de mogelijke bijwerkingen op gewrichten en/of het omgevende weefsel (zie rubriek 4.8).

Bronchopulmonale infecties bij mucoviscidose

In klinische studies werden kinderen en adolescenten van 5-17 jaar opgenomen. De ervaring met behandeling van kinderen in de leeftijdsgroep van 1 tot 5 jaar is beperkter.

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling van urineweginfecties met ciprofloxacin moet worden overwogen als andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt, en moet worden gebaseerd op de resultaten van de microbiologische documentatie. In klinische studies werden kinderen en adolescenten van 1-17 jaar opgenomen.

Andere specifieke ernstige infecties

Andere ernstige infecties conform de officiële richtlijnen of na een zorgvuldige evaluatie van de risico-batenverhouding als andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt, of na falen van een conventionele behandeling en als de microbiologische documentatie het gebruik van ciprofloxacin kan wettigen.

Het gebruik van ciprofloxacin voor andere, specifieke, ernstige infecties dan de bovenvermelde werd niet geëvalueerd in klinische studies en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met die infecties.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties met inbegrip van anafylaxie en anafylactoïde reacties kunnen optreden na één dosis (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als er een dergelijke reactie optreedt, moet ciprofloxacin worden stopgezet en is een adequate medische behandeling vereist.

Skeletspierstelsel

Ciprofloxacin mag over het algemeen niet worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening of -afwijking als gevolg van een behandeling met een chinolon. In zeer zeldzame omstandigheden kan ciprofloxacin evenwel toch aan die patiënten worden voorgeschreven voor de behandeling van bepaalde ernstige infecties na microbiologische documentatie van de oorzakelijke kiem en een evaluatie van de risico-batenverhouding, vooral als de standaardbehandeling mislukt of bij bacteriële resistentie, als de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacin kunnen wettigen.

Tendinitis en peesruptuur

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

fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling. 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 corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden 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). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten met myasthenia gravis, omdat de symptomen kunnen verergeren (zie rubriek 4.8).

Fotosensitiviteit

Ciprofloxacin kan fotosensitiviteitsreacties veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacin innemen, moeten weten dat ze directe blootstelling aan sterk zonlicht of uv-stralen moeten vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

Centraal zenuwstelsel

Zoals andere chinolonen kan ciprofloxacin epilepsieaanvallen uitlokken of de epilepsiedrempel verlagen. Er zijn gevallen van status epilepticus gerapporteerd. Voorzichtigheid is geboden bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten met een aandoening van het CZS die kan predisponeren tot epilepsieaanvallen. Als er epilepsieaanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Er kunnen psychiatrische reacties optreden, zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin. In zeldzame gevallen kunnen depressie of psychose verergeren tot zelfmoordideeën/-gedachten die uitmonden in zelfmoordpoging of zelfmoord. In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dyesthesie 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).

Gezichtsstoornissen

Bij verslechtering van het gezichtsvermogen of ondervinding van andere klachten aan de ogen moet onmiddellijk een oogheelkundig specialist worden geraadpleegd.

Hartaandoeningen

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

- aangeboren lang QT-syndroom
- concomitant gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde elektrolytenstoornissen (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartlijden (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Ouderen en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen met inbegrip van ciprofloxacin in die populaties.

(Zie rubriek 4.2 Ouderen rubriek 4.5, rubriek 4.8, rubriek 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 een 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 bindweefsel-aandoeningen 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 patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bv. glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij alle patiënten met diabetes.

Maag-darmstelsel

Het optreden van ernstige en persisterende diarree tijdens of na de behandeling (tot meerdere weken na de behandeling) kan wijzen op een met antibiotica samenhangende colitis (levensbedreigend met mogelijk fatale afloop), waarvoor onmiddellijk een behandeling moet worden gegeven (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacine onmiddellijk worden stopgezet en moet een geschikte behandeling worden gestart. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn in die situatie gecontra-indiceerd.

Nieren en urinewegen

Kristallurie als gevolg van gebruik van ciprofloxacine is gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Patiënten die ciprofloxacine krijgen, moeten voldoende vocht innemen en een te alkalische urine moet worden vermeden.

Verminderde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacine grotendeels in onveranderde vorm via de nieren wordt uitgescheiden, moet de dosering worden aangepast bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals beschreven in rubriek 4.2, om een toename van medicamenteuze bijwerkingen door accumulatie van ciprofloxacine te vermijden.

Hepatobiliair systeem

Er zijn gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen gerapporteerd met ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). In geval van tekenen en symptomen van leverlijden (zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk of gevoelig abdomen) moet de behandeling worden stopgezet.

Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Er zijn hemolytische reacties gerapporteerd met ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie. Ciprofloxacin moet bij die patiënten worden vermeden tenzij de mogelijke voordelen opwegen tegen het mogelijke risico. In dat geval moet de patiënt worden gevolgd op het mogelijke optreden van hemolyse.

Resistentie

Tijdens of na een behandelingskuur met ciprofloxacin kunnen bacteriën die resistent zijn tegen ciprofloxacin, worden geïsoleerd met of zonder klinisch duidelijke superinfectie. Het risico op selectie van ciprofloxacinresistente bacteriën kan bijzonder hoog zijn tijdens een langere behandeling 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 concomitant toegediende stoffen die door dat enzym worden gemetaboliseerd (bv. theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. Patiënten die die stoffen innemen samen met ciprofloxacin, moeten dan ook van dichtbij worden gevolgd op klinische tekenen van overdosering en het kan nodig zijn de serumconcentraties (bv. van theofylline) te bepalen (zie rubriek 4.5).

Metotrexaat

Concomitant gebruik van ciprofloxacin met metotrexaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Interactie met tests

De *in-vitro*activiteit van ciprofloxacin tegen *Mycobacterium tuberculosis* zou fout negatieve uitkomsten kunnen geven bij bacteriologisch onderzoek van specimen bij patiënten die om dat moment ciprofloxacin innemen.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, 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 ciprofloxacin:

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

Zoals met andere fluorochinolonen is voorzichtigheid geboden bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze QT-interval verlengen (bv. klasse IA- en klasse III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

Vorming van chelerende complexen

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (per os) en geneesmiddelen en minerale supplementen die multivalente kationen (bijv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer) bevatten, polymere fosfaatbinders (bijv. sevelamer en lanthanumcarbonaat), sucralfaat of antacida en sterk gebufferde geneesmiddelen (bijv. didanosine tabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, verlaagt de absorptie van ciprofloxacin. Daarom moet ciprofloxacin ofwel 1-2 uur voor of minstens 4 uur na die preparaten worden toegediend. Die restrictie geldt niet voor antacida van de klasse van de H₂-receptorblokkers.

Voedsel en zuivelproducten

Het calcium in de maaltijd oefent geen significante invloed uit op de absorptie. Gelijktijdige toediening van zuivelproducten of met mineralen verrijkte dranken alleen (bijv. melk, yoghurt, sinaasappelsap met extra calcium) met ciprofloxacine moet echter worden vermeden omdat de absorptie van ciprofloxacine zou kunnen verminderen.

Probenecide

Probenecide interfereert met de renale secretie van ciprofloxacine. Gelijktijdige toediening van probenecide en ciprofloxacine verhoogt de serumconcentraties van ciprofloxacine.

Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacine (per os), waardoor de maximale plasmaconcentraties sneller worden bereikt. Er werd geen effect gezien op de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacine.

Omeprazol

Concomitante toediening van ciprofloxacine en geneesmiddelen die omeprazol bevatten, resulteert in een lichte daling van de C_{max} en de AUC van ciprofloxacine.

Effecten van ciprofloxacine op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacine worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinische studie bij gezonde proefpersonen was er een stijging van de serumconcentratie van tizanidine (stijging C_{max} : factor 7, spreiding: factor 4 tot 21; stijging AUC: factor 10, spreiding: factor 6 tot 24) bij toediening samen met ciprofloxacine. Een verhoogde serumconcentratie van tizanidine potentieert het bloeddrukverlagende en kalmerende effect.

Metotrexaat

Het transport van metotrexaat in de niertubuli kan worden geremd door concomitante toediening van ciprofloxacine, wat kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van metotrexaat en een verhoogd risico op toxische reacties op metotrexaat. Concomitant gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Theofylline

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en theofylline kan een ongewenste stijging van de serumconcentratie van theofylline veroorzaken. Dat kan leiden tot bijwerkingen van theofylline, die zelden levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens een combinatiebehandeling moeten de serumconcentraties van theofylline worden gecontroleerd en moet de dosering van theofylline indien nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

Andere xanthinederivaten

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) werden verhoogde serumconcentraties van die xanthinederivaten gerapporteerd.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en fenytoïne kan resulteren in verhoogde of verlaagde serumconcentraties van fenytoïne. Daarom wordt monitoring van de spiegels van de actieve stof aanbevolen.

Ciclosporine

Een voorbijgaande stijging van de serumcreatinineconcentratie werd waargenomen als ciprofloxacine en geneesmiddelen die ciclosporine bevatten, gelijktijdig werden toegediend. Daarom moet de serumcreatinineconcentratie bij die patiënten vaak (tweemaal per week) worden gecontroleerd.

Vitamine K-antagonisten

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan diens antistollingseffecten verhogen. Het risico kan variëren volgens de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de bijdrage van ciprofloxacin tot de stijging van de INR (international normalized ratio) moeilijk te evalueren is. De INR moet vaak worden gecontroleerd tijdens en kort na gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion).

Duloxetine

In klinische studies werd aangetoond dat concomitant gebruik van duloxetine met sterke remmers van het CYP450 1A2-iso-enzym zoals fluvoxamine de AUC en de C_{max} van duloxetine kan verhogen. Hoewel er geen klinische gegevens zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij concomitante toediening (zie rubriek 4.4).

Ropinirol

In een klinische studie werd aangetoond dat concomitant gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2-iso-enzym, resulteert in een stijging van de C_{max} en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84%. Monitoring op bijwerkingen van ropinirol en een geschikte aanpassing van de dosering worden aanbevolen tijdens en kort na gelijktijdige toediening met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

Lidocaïne

Bij gezonde proefpersonen werd aangetoond dat concomitant gebruik van geneesmiddelen die lidocaïne bevatten en ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2-iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% verlaagt. Hoewel de behandeling met lidocaïne goed werd verdragen, kan er bij concomitante toediening een interactie met ciprofloxacin optreden met bijwerkingen als gevolg.

Clozapine

Na concomitante toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen stegen de serumconcentraties van clozapine en N-demethylclozapine met respectievelijk 29% en 31%. Klinische bewaking en een geschikte aanpassing van de dosering van clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

Sildenafil

Bij gezonde proefpersonen stegen de C_{max} en de AUC van sildenafil met ongeveer factor twee na een orale dosis van 50 mg die tegelijk met 500 mg ciprofloxacin werd toegediend. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij het voorschrijven van ciprofloxacin samen met sildenafil, waarbij de risico's en de voordelen in beschouwing moeten worden genomen.

Agomelatine

In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine, als sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, het metabolisme van agomelatine duidelijk remt met een stijging van de bloostelling aan agomelatine met factor 60. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4 'Cytochroom P450').

Zolpidem

Het gelijktijdig toedienen van ciprofloxacin kan de bloedwaarden van zolpidem verhogen. Daarom wordt gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De beschikbare gegevens over toediening van ciprofloxacin bij zwangere vrouwen wijzen er niet op dat ciprofloxacin misvormingen of foetale/neonatale toxiciteit veroorzaakt. De resultaten van

dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat reproductietoxiciteit betreft. Bij jonge en prenatale dieren die werden blootgesteld aan chinolonen, werden effecten op onvolgroeid kraakbeen waargenomen. Het kan dus niet worden uitgesloten dat het geneesmiddel bij de mens het gewrichtskraakbeen zou kunnen beschadigen bij het immature organisme/de foetus (zie rubriek 5.3).

Veiligheidshalve is te verkiezen het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

Ciprofloxacin wordt in de moedermelk uitgescheiden. Gezien het mogelijke risico op gewrichtsbeschadiging mag ciprofloxacin niet worden gebruikt tijdens de periode van borstvoeding.

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

Gezien zijn neurologische effecten kan ciprofloxacin een invloed hebben op de reactietijd. De rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen kunnen dus verstoord worden.

4.8 Bijwerkingen

De frequentste bijwerkingen zijn nausea en diarree.

Hieronder worden de bijwerkingen opgesomd die zijn opgetreden in klinische studies en de postmarketingbewaking met ciprofloxacin (per os, intraveneus of sequentiële behandeling), gerangschikt volgens categorie en frequentie. Bij analyse van de frequentie wordt rekening gehouden met gegevens van perorale en intraveneuze toediening van ciprofloxacin.

| Systeem/ orgaanklasse | Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10 | Soms ≥ 1/1000 tot < 1/100 | Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1000 | Zeer zelden < 1/10.000 | Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|--------------------------------------|--|--|--|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Mycotische superinfecties | | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytemie | Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend) | |
| Immuunsysteem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem/angio- oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekteachtige reactie | |
| Endocriene aandoeningen | | | | | Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH) |
| Voedings- en | | Verminderde | Hyperglykemie | | Hypoglykemisch |

| | | | | | |
|---|-------------------|--|--|--|---|
| stofwisselingsstoornissen | | eetlust | Hypoglykemie (zie rubriek 4.4) | | coma (zie rubriek 4.4) |
| Psychische stoornissen* | | Psychomotorische hyperactiviteit/ agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties | Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen en zelfmoord (zie rubriek 4.4) | Manie, hypomanie |
| Zenuwstelselaandoeningen* | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Par- en dysesthesie Hypesthesie Tremor Convulsies (incl. status epilepticus, zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatiestoornis Gangstoornis Stoornis van de reukzenuw Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri | Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4) |
| Oogaandoeningen* | | | Gezichtsstoornissen (bijv. diplopie) | Gestoord kleurenzicht | |
| Evenwichtsorganen ooraandoeningen* | | | Tinnitus Gehoordaling/ verminderd gehoor | | |
| Hartaandoeningen** | | | Tachycardie | | Ventriculaire ritmestoornissen en torsades de pointes (overwegend gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging) verlengd QT op het ecg (zie rubriek 4.4 en 4.9). |
| Bloedvataandoeningen** | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen | | | Dyspneu (met inbegrip van astmatische toestand) | | |
| Maagdarmsstelselaandoeningen | Nausea Diarree | Braken Gastro-intestinale en buikpijn Dyspepsie Flatulentie | Met antibiotica samenhangende diarree, incl. pseudomembraneuze colitis | Pancreatitis | |
| Lever- en galaandoeningen | | Stijging van de transaminasen | Leverinsufficiëntie Cholestatische | Levernecrose (zeer zelden verergerend) | |

| | | | | | |
|---|--|---|---|---|--|
| | | Verhoogde bilirubine | icterus Hepatitis | tot levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid-aandoeningen | | Rash Pruritus Urticaria | Fotosensitiviteitsreacties (zie rubriek 4.4) | Petechiën Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnsonsyndroom (mogelijk levensbedreigend), toxische epidermale necrolyse levensbedreigend) | Acute veralgemeende exanthemateuze pustulose (AGEP), DRESS |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen* | | Musculoskeletale pijn (bijv. pijn in de extremiteit, rugpijn, pijn in de borstkas) Gewrichtspijn | Spierpijn Artritis Verhoogde spiertonus en -krampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (overwegend achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urineweg-aandoeningen | | Nierinsufficiëntie | Nierfalen Hematurie Kristallurie (zie rubriek 4.4) Tubulo-interstitiële nefritis | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen* | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Stijging van alkalische fosfatase in het bloed | Verhoogde amylase | | International normalised ratio verhoogd (bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-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 bovenvermelde incidentie van artropathie slaat op gegevens die werden verzameld in studies bij volwassenen. Bij kinderen treedt vaak een artropathie op (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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou, Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Er is een geval gerapporteerd van een overdosering van 12 g, waarbij lichte symptomen van toxiciteit werden waargenomen. Er is een geval gerapporteerd van een acute overdosering van 16 g met acuut nierfalen als gevolg.

Symptomen van overdosering zijn duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, convulsies, hallucinaties, verwardheid, abdominaal ongemak, nier- en leverinsufficiëntie, kristallurie en hematurie. Reversibele niertoxiciteit is gerapporteerd.

Naast de routinespoedmaatregelen zoals lediging van de maag gevolgd door actieve kool, wordt aanbevolen de nierfunctie te volgen, indien nodig met inbegrip van de pH en de zuurtegraad van de urine om kristallurie te voorkomen. De patiënten moeten voldoende vocht krijgen. Calcium- of magnesiumhoudende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacine verminderen bij een overdosering.

Er wordt maar een kleine hoeveelheid ciprofloxacine (< 10%) geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

In geval van een overdosering moet een symptomatische behandeling worden gestart. Ecg-monitoring is vereist gezien de mogelijkheid van verlenging van het QT-interval.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

Ciprofloxacine is een fluorochinolonantibioticum. De bactericide werking van ciprofloxacine vloeit voort uit remming van type II-topo-isomerase (DNA-gyrase) én topo-isomerase IV, die nodig zijn voor de replicatie, de transcriptie, het herstel en de recombinatie van bacterieel DNA.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

De werkzaamheid hangt vooral af van de relatie tussen de maximumconcentratie in het serum (C_{max}) en de minimale remmende concentratie (MIC) van ciprofloxacine ten opzichte van een bacteriële pathogeen en de relatie tussen de oppervlakte onder de curve (AUC) en de MIC.

Mechanisme van resistentie

*In-vitro*resistentie tegen ciprofloxacine kan worden verworven door een stapsgewijs proces met gerichte mutaties van het DNA-gyrase en het topo-isomerase IV. De mate van kruisresistentie tussen ciprofloxacine en andere fluorochinolonen die daaruit voortvloeit, is wisselend. Enkelvoudige mutaties resulteren misschien niet in klinische resistentie, maar multipele mutaties resulteren doorgaans in klinische resistentie tegen veel of alle werkzame stoffen van de klasse.

Resistentie door ondoorlaatbaarheid en/of effluxpompmechanismen die de werkzame stof uitpompen, kan een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen, die afhangt van de

fysicochemische eigenschappen van de verschillende werkzame stoffen van de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elke werkzame stof. Alle *in-vitro* mechanismen van resistentie worden vaak waargenomen in klinische stammen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (vaak bij *Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacine. Door plasmiden gemedieerde resistentie gecodeerd door *qnr*-genen is gerapporteerd.

Spectrum van antibacteriële activiteit:

Breekpunten scheiden gevoelige stammen van stammen met intermediaire gevoeligheid en scheiden die laatste van resistente stammen:

Richtlijnen van de EUCAST (EUCAST tabel met klinische breekpunten v. 4.0, geldig vanaf 1.1.2014)

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|---------------------------|---------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | S ≤ 0,5 mg/l | R > 1 mg/l |
| <i>Pseudomonas</i> spp. | S ≤ 0,5 mg/l | R > 1 mg/l |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| <i>Enterococcus</i> spp. | S ≤ 4 mg/l | R > 4 mg/l |
| Groep A, B, C en G streptokokken | - | - |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> ² | S ≤ 0,12 mg/l | R > 2 mg/l |
| Streptokokken van de viridansgroep | - | - |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | S ≤ 0,5 mg/l ³ | R > 0,5 mg/l |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,5 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i> ⁴ | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| Grampositieve anaeroben | - | - |
| Gramnegatieve anaeroben | - | - |
| <i>Pasteurella multocida</i> | S ≤ 0,06 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <i>Campylobacter jejuni</i> en <i>coli</i> | S ≤ 0,5 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| <i>Corynebacterium</i> spp. behalve <i>Corynebacterium diphtheriae</i> | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| Niet aan species gerelateerde breekpunten ⁶ | S ≤ 0,5 mg/l | R > 1 mg/l |

¹ Breekpunten betreffen een behandeling met hoge dosering.

² Wild type *S. pneumoniae* wordt niet beschouwd als zijnde gevoelig voor ciprofloxacine en wordt daarom als intermediair gevoelig geklasseerd.

³ Stammen met MIC-waarden boven het gevoeligheidsbreekpunt zijn zeer zeldzaam of werden nog niet gerapporteerd. In dergelijke gevallen moeten de identificatie en de antimicrobiële gevoeligheidstests worden herhaald en als het resultaat wordt bevestigd, moet de stam naar een referentielaboratorium worden gestuurd. Als bevestigd wordt dat de MIC-waarden boven het huidige resistentiebreekpunt liggen, moeten dergelijke stammen als resistent worden gerapporteerd tot er aanwijzingen zijn van klinische respons.

⁴ Breekpunten zijn alleen van toepassing bij profylaxe van meningokokkenziekte.

⁵ Breekpunten betreffen een orale dosering van 500 mg x 2 (of slechts 250 mg x 2 bij ongecompliceerde urineweginfecties) tot 750 mg x 2 en een intraveneuze dosering van 400 mg x 2 tot 400 mg x 3.

De prevalentie van verworven resistentie van geselecteerde species kan geografisch en mettertijd veranderen en plaatselijke informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Indien nodig moet het advies van een expert worden gevraagd als de plaatselijke prevalentie van resistentie zo hoog is dat het nut van het middel minstens bij sommige types van infecties twijfelachtig is.

Groepering van relevante species volgens de gevoeligheid voor ciprofloxacin (voor *Streptococcus* species zie rubriek 4.4)

VAAK GEVOELIGE SPECIES

Aerobe grampositieve micro-organismen

Bacillus anthracis (1)

Aerobe 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

Anaerobe micro-organismen

Mobiluncus

Andere micro-organismen

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN

Aerobe grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp.* (2)

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter baumannii+

Burkholderia cepacia+*

Campylobacter spp.+*

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**

Anaerobe micro-organismen

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe grampositieve micro-organismen

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobe gramnegatieve micro-organismen

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe micro-organismen

Uitgezonderd zoals hierboven opgesomd

Andere micro-organismen

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

- * Klinische doeltreffendheid werd aangetoond met gevoelige stammen in goedgekeurde klinische indicaties
- + Frequentie van resistentie $\geq 50\%$ in één of meer landen van de EU.
- (\$): Natuurlijke intermediaire gevoeligheid zonder verworven mechanisme van resistentie
- (1): Er werden studies uitgevoerd bij experimentele infecties bij dieren door inhalatie van sporen van *Bacillus anthracis*; in die studies werd vastgesteld dat toediening van antibiotica kort na blootstelling het optreden van de ziekte voorkomt als de behandeling wordt gegeven om het aantal sporen in het lichaam te verlagen tot beneden de infectieuze dosis. Het aanbevolen gebruik bij de mens is vooral gebaseerd op *in-vitro* gevoeligheid en op dierexperimentele gegevens samen met beperkte gegevens bij de mens. Een behandeling van twee maanden met ciprofloxacine per os in een dosering van 500 mg 2x/d wordt als efficiënt beschouwd om anthraxinfectie bij volwassenen te voorkomen. De behandelende arts moet nationale en internationale consensusdocumenten over de behandeling van anthrax raadplegen.
- (2): Meticillineresistente *S. aureus* is zeer vaak ook resistent tegen fluorochinolonen. Het percentage meticillineresistentie bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokkenspecies samen en is gewoonlijk hoger bij nosocomiale stammen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van eenmalige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk in de dunne darm, en worden de maximale serumconcentraties 1-2 uur later bereikt.

Eenmalige doses van 100-750 mg gaven dosisafhankelijke maximale serumconcentraties (C_{max}) van 0,56 tot 3,7 mg/l. De serumconcentraties stijgen in verhouding tot de dosis tot 1000 mg.

De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 70 tot 80%.

Een orale dosis van 500 mg om de 12 uur geeft eenzelfde oppervlakte onder de curve van de serumconcentratie in de tijd (AUC) als een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacine in 60 minuten om de 12 uur.

Distributie

De eiwitbinding van ciprofloxacin is laag (20-30%). In het plasma bevindt ciprofloxacin zich grotendeels in niet-geïoniseerde vorm. Ciprofloxacin heeft een groot distributievolume in evenwichtstoestand van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacin bereikt hoge concentraties in allerhande weefsels zoals de longen (epitheelvocht, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken letsels (vocht in door Cantharides veroorzaakte blaren) en de tractus urogenitalis (urine, prostaat, endometrium), waar totale concentraties worden bereikt die hoger zijn dan de plasmaconcentraties.

Biotransformatie

Er werden lage concentraties van vier metabolieten gerapporteerd, die werden geïdentificeerd als: desethyleenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) en formylciprofloxacin (M 4). De metabolieten vertonen antimicrobiële activiteit *in vitro*, maar minder dan de moederverbinding.

Ciprofloxacin is een matige remmer van de CYP 450 1A2 iso-enzymen.

Eliminatie

Ciprofloxacin wordt grotendeels in onveranderde vorm uitgescheiden door de nieren en in mindere mate via de feces. De serumeliminatiehalfwaardetijd bij proefpersonen met een normale nierfunctie is ongeveer 4-7 uur.

| Excretie van ciprofloxacin (% van de dosis) | | |
|--|-------------------------|--------------|
| | Orale toediening | |
| | Urine | Feces |
| Ciprofloxacin | 44,7 | 25,0 |
| Metabolieten (M1-M4) | 11,3 | 7,5 |

De renale klaring ligt tussen 180-300 ml/kg/uur en de totale lichaamsklaring ligt tussen 480-600 ml/kg/uur. Ciprofloxacin wordt geëxcreteerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Bij een sterk verminderde nierfunctie stijgt de halfwaardetijd van ciprofloxacin tot 12 uur.

Niet-renale klaring van ciprofloxacin is hoofdzakelijk toe te schrijven aan actieve transintestinale secretie en metabolisatie. 1% van de dosis wordt via de galwegen uitgescheiden. Ciprofloxacin zit in hoge concentraties in de gal.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een studie bij kinderen hingen de C_{max} en de AUC niet af van de leeftijd (boven de leeftijd van één jaar). Er werd geen duidelijke stijging van de C_{max} en de AUC waargenomen bij herhaalde toediening (10 mg/kg driemaal per dag).

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

Die waarden vallen binnen de spreiding die bij volwassenen wordt gerapporteerd met therapeutische doseringen. Volgens een populatiefarmacokinetische analyse van pediatriche patiënten met allerhande infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie 50 tot 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 eenmalige dosering, toxiciteit bij

herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacine bij een klinisch relevante blootstelling fototoxisch bij dieren. Gegevens over de fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit wijzen erop dat ciprofloxacine een zwak fotomutageen of fototumorigeen effect heeft *in vitro* en in dierexperimenteel onderzoek. Dat effect was vergelijkbaar met dat van andere gyraseremmers.

Tolerantie van de gewrichten:

Zoals gerapporteerd met andere gyraseremmers veroorzaakt ciprofloxacine bij immature dieren schade aan de grote gewichtdragende gewrichten. De mate van beschadiging van het gewrichtskraakbeen verschilt naargelang van de leeftijd, de species en de dosering; de beschadiging kan worden verminderd door de gewrichten te ontlasten. In studies bij mature dieren (ratten, honden) waren er geen aanwijzingen van gewrichtskraakbeenletsels. In een studie bij jonge beaglehonden veroorzaakte ciprofloxacine in therapeutische doseringen ernstige gewrichtsschade na twee weken behandeling en die schade was na 5 maanden nog altijd te zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

cellulose, microkristallijne
natriumzetmeelglycollaat (type A)
povidon 25000
watervrij colloïdaal siliciumdioxide
stearinezuur
magnesiumstearaat
natriumcroscarmellose

Film:

hypromellose
macrogol 6000
talk
titaandioxide (E 171)

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

Ciprofloxacine Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten
6, 10, 12, 14, 20, 28 en 100 filmomhulde tabletten in pvc/aluminium- of
PP/aluminiumblisterverpakkingen
Ziekenhuisverpakking met 20, 30, 50 (10 x 5) en 160 filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten
10, 12, 14, 16, 20, 28, 50 (10 x 5) en 100 filmomhulde tabletten in pvc/aluminium- of
PP/aluminiumblisterverpakkingen
Ziekenhuisverpakking met 20, 30, 100, 120 en 160 filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin Sandoz 750 mg filmomhulde tabletten
10, 20 en 100 filmomhulde tabletten in pvc/aluminium- of PP/aluminiumblisterverpakkingen
Ziekenhuisverpakking met 20, 30, 50 (10 x 5) en 160 filmomhulde tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

Ciprofloxacin Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten (PVC/ALU blisterverpakking): BE234035
Ciprofloxacin Sandoz 250 mg filmomhulde tabletten (PP/ALU blisterverpakking): BE423491
Ciprofloxacin Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten (PVC/ALU blisterverpakking): BE234044
Ciprofloxacin Sandoz 500 mg filmomhulde tabletten (PP/ALU blisterverpakking): BE423507
Ciprofloxacin Sandoz 750 mg filmomhulde tabletten (PVC/ALU blisterverpakking): BE234053
Ciprofloxacin Sandoz 750 mg filmomhulde tabletten (PP/ALU blisterverpakking): BE423516

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 02 april 2002
Datum van laatste verlenging: 26 juli 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2021