

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Teva 250 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin Teva 500 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin Teva 750 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg: elke tablet bevat 250 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloride.  
500 mg: elke tablet bevat 500 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloride.  
750 mg: elke tablet bevat 750 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloride.

### Hulpstof met bekend effect

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

250 mg: witte, biconvexe, ronde filmomhulde tabletten met inscriptie "CIP 250" en een breukstreep aan één zijde en vlak aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.  
500 mg: witte, capsule-vormige filmomhulde tabletten met inscriptie "CIP 500" en breukstreep aan één zijde en vlak aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.  
750 mg: witte, capsule-vormige filmomhulde tabletten met inscriptie "CIP 750" aan één zijde en vlak aan de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

Men dient de officiële richtlijn betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen in acht te nemen.

#### *Volwassenen*

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
  - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden  
Bij acute exacerbatie 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 cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
- pneumonie
  
- Chronische purulente otitis media
  
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
  
- Urineweginfecties
  - Ongecompliceerde acute cystitis. Bij ongecompliceerde acute cystitis 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.
  - Acute pyelonefritis
  - Gecompliceerde urineweginfecties
  - Bacteriële prostatitis
  
- Infecties aan de geslachtsorganen
  - Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - Pelvic inflammatory disease (PID: ontsteking in het kleine bekken) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  
- Infecties van de gastro-intestinale tractus (bijv. reizigersdiarree)
  
- Intra-abdominale infecties
  
- Infecties van de huid en de weke weefsels veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
  
- Maligne otitis externa
  
- Infecties van beenderen en gewrichten
  
- Profylaxe van invasieve infecties te wijten aan *Neisseria meningitidis*
  
- Inhalatie-antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling).
  
- Ciprofloxacin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie

#### *Kinderen en adolescenten*

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

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

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

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

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

De duur van de behandeling is afhankelijk van de ernst van de infectie en van het klinische en bacteriologische verloop.

Bij de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën (bijv. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) kunnen hogere dosissen ciprofloxacin en de gelijktijdige toediening van andere aangepaste antibacteriële middelen nodig zijn.

Bij de behandeling van sommige infecties (bijv. PID (pelvic inflammatory disease), intra-abdominale infecties, infecties bij neutropenische patiënten en infecties van beenderen en gewrichten) kan de gelijktijdige toediening van andere aangepaste antibacteriële middelen nodig zijn afhankelijk van de betrokken pathogenen.

### Volwassenen:

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (potentieel met inbegrip van een initiële parenterale behandeling met ciprofloxacin)
Lagere luchtwegeninfecties		500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag	7 tot 14 dagen
Bovenste luchtwegeninfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente 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 gebruikt worden	
	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 langer dan 21 dagen worden voortgezet in sommige specifieke omstandigheden (zoals abscessen)
	Bacteriële prostatitis	500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag	2 tot 4 weken (acute) of 4 tot 6 weken (chronische)
Infecties van de genitale tractus	Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg als een eenmalige dosis	1 dag (eenmalige 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 de gastro-intestinale tractus en intra-abdominale infecties	Diarree veroorzaakt door bacteriële pathogenen waaronder <i>Shigella</i> spp., behalve <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	500 mg tweemaal per dag	1 dag
	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
	Tyfeuze koorts	500 mg tweemaal per dag	7 dagen
	Intra-abdominale infecties veroorzaakt 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 delen veroorzaakt		500 mg tweemaal per	7 tot 14 dagen

door Gramnegatieve bacteriën.	dag tot 750 mg tweemaal per dag	
Infecties van beenderen en gewrichten	500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag	Max. 3 maanden
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend.	500 mg tweemaal per dag tot 750 mg tweemaal per dag	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie voortgezet worden.
Profylaxe van invasieve infecties te wijten aan <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg als een eenmalige dosis	1 dag (eenmalige dosis)
Inhalatie-antrax profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling bij personen die in staat zijn om een orale behandeling te krijgen indien klinisch aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoedelijke of bevestigde blootstelling gestart worden.	500 mg tweemaal per dag	60 dagen vanaf de bevestiging van de blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

#### *Pediatrische patiënten*

<b>Indicaties</b>	<b>Dagelijkse dosis in mg</b>	<b>Totale behandelingsduur (potentieel met inbegrip van een initiële parenterale behandeling met ciprofloxacin)</b>
Cystische fibrose	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
Inhalatie-antrax profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling bij personen die in staat zijn om een orale behandeling te krijgen indien klinisch aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoedelijke of bevestigde blootstelling gestart worden.	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 de blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal per dag met een maximum van 750 mg	Afhankelijk van het type infectie

	per dosis.	
--	------------	--

#### *Oudere patiënten*

Oudere patiënten dienen een dosis te krijgen die afhankelijk is van de ernst van de ziekte en de creatinineklaring.

#### *Patiënten met gestoorde nier- en leverfunctie*

Aanbevolen start- en onderhoudsdosissen voor patiënten met een gestoorde nierfunctie:

<b>Creatinineklaring [ml/min/1.73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Serumcreatinine [µmol/l]</b>	<b>Orale dosis [mg]</b>
> 60	< 124	Zie gebruikelijke dosering.
30-60	124 tot 168	250-500 mg om de 12 uur
< 30	> 169	250-500 mg om de 24 uur
Patiënten onder hemodialyse	> 169	250-500 mg om de 24 uur (na dialyse)
Patiënten onder peritoneale dialyse	> 169	250-500 mg om de 24 uur

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie is er geen dosisaanpassing vereist.

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

#### **Wijze van gebruik**

De tabletten moeten met vloeistof ingeslikt worden zonder ze te kauwen. Ze mogen onafhankelijk van de maaltijden ingenomen worden. Als ze ingenomen worden op een lege maag, wordt het werkzame bestanddeel sneller geabsorbeerd. Ciprofloxacin tabletten mogen niet ingenomen worden met zuivelproducten (bijv. melk, yoghurt) of fruitsappen verrijkt met mineralen (bijv. sinaasappelsap verrijkt met calcium) (zie rubriek 4.5).

In ernstige gevallen of als de patiënt niet in staat is om tabletten in te slikken (bijv. patiënten onder enterale voeding), wordt het aanbevolen om de behandeling te starten met intraveneus ciprofloxacin totdat het mogelijk is om over te schakelen op de orale toediening.

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, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin 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 ciprofloxacin worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacin 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).

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

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

#### Streptokokkeninfecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin is niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties omwille van onvoldoende werkzaamheid.

#### Infecties van de genitale tractus

Door gonokokken veroorzaakte urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolone resistente *Neisseria gonorrhoeae* isolaten.

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

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

#### Urineweginfecties

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

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

#### Intra-abdominale infecties

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

#### Reizigersdiarree

Bij de keuze van ciprofloxacin moet men rekening houden met de informatie over de resistentie van de relevante pathogenen tegen ciprofloxacin in de bezochte landen.

### Infecties van beenderen en gewrichten

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

### Inhalatie-antrax

Het gebruik bij de mens is gebaseerd op *in-vitro* gevoeligheidsgegevens en op gegevens uit dierexperimenten samen met beperkte gegevens bij de mens. De behandelende artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten in verband met de behandeling van antrax raadplegen.

### Pediatische patiënten

Het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten moet gebaseerd zijn op de beschikbare officiële richtlijnen. De behandeling met ciprofloxacin mag uitsluitend opgestart worden door artsen die ervaring hebben met de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten.

Er werd aangetoond dat ciprofloxacin artropathie veroorzaakte in gewichtsdragende gewrichten van onvolgroeide dieren. De veiligheidsgegevens van een gerandomiseerde dubbelblinde studie over het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen (ciprofloxacin: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; comparators: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; leeftijdsinterval = 1 tot 17 jaar) toonde een incidentie van vermoedelijke geneesmiddelgerelateerde artropathie (wordt onderscheiden van gewrichtsgerelateerde klinische tekens en symptomen) op Dag +42 van 7,2% en 4,6%. Bij de follow-up gedurende 1 jaar bedroeg de incidentie van geneesmiddelgerelateerde artropathie 9,0% en 5,7%. De stijging van vermoedelijke gevallen van geneesmiddelgerelateerde artropathie in de loop van de tijd was niet statistisch significant tussen de groepen. De behandeling mag alleen opgestart worden na een zorgvuldige evaluatie van de risico's en de voordelen, omwille van mogelijke bijwerkingen die verband houden met de gewrichten en/of het omringende weefsel (zie rubriek 4.8).

### Broncho-pulmonale infecties bij cystische fibrose

In de klinische studies werden kinderen en adolescenten van 5-17 jaar ingesloten. Er is minder ervaring met de behandeling van kinderen tussen 1 en 5 jaar.

### Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

De behandeling van urineweginfecties met ciprofloxacin moet in overweging worden genomen als andere behandelingen niet kunnen gebruikt worden, en moet gebaseerd zijn op de resultaten van de microbiologische documentatie. In de klinische studies werden kinderen en adolescenten van 1-17 jaar ingesloten.

### Andere specifieke ernstige infecties

Andere ernstige infecties volgens de officiële richtlijnen, of na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's als andere behandelingen niet kunnen gebruikt worden, of na falen van de conventionele behandeling en als de microbiologische documentatie het gebruik van ciprofloxacin kan verantwoorden.

Het gebruik van ciprofloxacin voor andere specifieke ernstige infecties dan deze die hierboven werden vermeld, werd niet geëvalueerd in klinische studies en de klinische ervaring is beperkt. Bijgevolg is voorzichtigheid aanbevolen als patiënten met deze infecties behandeld worden.



### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen optreden na een eenmalige dosis (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet ciprofloxacin stopgezet worden en is er een aangepaste medische behandeling 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 ciprofloxacin 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

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

### Patiënten met myasthenia gravis

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

### Aorta-aneurysma en aorta dissectie, 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 fluoroquinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluoroquinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

Bijgevolg mogen fluoroquinolonen alleen worden gebruikt na zorgvuldige evaluatie van de voordelen en de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale

voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie 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 corticosteroiden.

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op de spoedafdeling 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.

#### Visusstoornissen

Als het zicht verstoord wordt of als er effecten op de ogen worden ondervonden, moet er onmiddellijk een oogspecialist geraadpleegd worden.

#### Fotosensibiliteit

Er werd aangetoond dat ciprofloxacin fotosensibiliteitsreacties veroorzaakt. Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten de raad krijgen om de directe blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV straling te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

#### Epileptische aanvallen

Van ciprofloxacin, net als van andere chinolonen, is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Er werden gevallen van status epilepticus gemeld. Ciprofloxacin moet met voorzorg gebruikt worden bij patiënten met CZS stoornissen die neiging kunnen hebben voor convulsies. Als er convulsies optreden, moet ciprofloxacin stopgezet worden (zie rubriek 4.8).

#### Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluoroquinolonen 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).

#### Psychische reacties

Psychische reacties kunnen optreden zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordneigingen/-gedachten uitmondend in een poging tot zelfmoord of een geslaagde zelfmoord. Bij depressie, psychose, zelfmoordgedachten of -gedragingen moet de behandeling met ciprofloxacin worden gestaakt.

### Hartaandoeningen

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

- congenitaal long QT syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die erom bekend staan het QT interval te verlengen (bijv. Klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- niet-gecorrigeerde elektrolytenstoornissen (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartziekte (bijv. hartinsufficiëntie, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Daarom is bij deze patiënten voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluorochinolonen, met inbegrip van ciprofloxacin (zie rubriek 4.2 Oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

### Dysglykemie

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

### Gastro-intestinaal systeem

Het optreden van ernstige en persisterende diarree tijdens of na de behandeling (waaronder enkele weken na de behandeling) kan wijzen op colitis als gevolg van een antibioticum (levensbedreigend met mogelijk fatale afloop), die onmiddellijk moet behandeld worden (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin onmiddellijk stopgezet worden en moet er een aangepaste behandeling ingesteld worden. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen, zijn tegenaangewezen in deze situatie.

### Nieren en urinewegen

Kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacin werd gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten goed gehydrateerd worden en een overdreven alkalinisatie van de urine moet vermeden worden.

### Gestoorde nierfunctie

Omdat ciprofloxacin grotendeels ongewijzigd wordt uitgescheiden via de nieren, is een dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals beschreven in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, om een toename van bijwerkingen als gevolg van de accumulatie van ciprofloxacin te vermijden.

### Hepatobiliair systeem

Er werden gevallen van levernecrose en levensbedreigende leverinsufficiëntie gerapporteerd met ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). In geval van tekens en symptomen van een leverziekte (zoals anorexie, geelzucht, donkere urine, jeuk, of een gevoelig abdomen) moet de behandeling stopgezet worden.

### Glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie

Hemolytische reacties werden gerapporteerd met ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaat dehydrogenase deficiëntie. Ciprofloxacin moet vermeden worden bij deze patiënten tenzij het potentieel voordeel opweegt tegen het mogelijk risico. In dit geval moet gecontroleerd worden op het potentieel optreden van hemolyse.

### Resistentie

Tijdens of na een behandelingskuur met ciprofloxacin kunnen bacteriën geïsoleerd worden die resistentie tonen tegen ciprofloxacin, met of zonder een klinisch manifeste superinfectie. Er kan een bijzonder risico op de selectie van ciprofloxacin-resistente bacteriën bestaan tijdens verlengde behandelingen en bij de behandeling van nosocomiale infecties en/of infecties veroorzaakt door *Staphylococcus* en *Pseudomonas* species.

### Cytochroom P450

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan dus leiden tot een verhoogde serumconcentratie van gelijktijdig toegediende stoffen die gemetaboliseerd worden door dit enzym (bijv. theofylline, clozapine, ropinirol, olanzapine, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Patiënten die deze stoffen samen met ciprofloxacin innemen, moeten bijgevolg strikt gecontroleerd worden op klinische tekens van overdosering, en een bepaling van de serumconcentraties (bijv. van theofylline) kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is tegenaangewezen.

### Methotrexaat

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

### Interactie met testen

De *in-vitro* activiteit van ciprofloxacin tegen *Mycobacterium tuberculosis* kan vals-negatieve bacteriologische testresultaten opleveren in stalen van patiënten die gelijktijdig ciprofloxacin gebruiken.

### Hulpstoffen

Natrium

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

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

### Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

#### Geneesmiddelen die erom bekend staan het QT interval te verlengen

Ciprofloxacin moet, net zoals de andere fluorochinolonen, met voorzorg worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die erom bekend staan het QT interval te verlengen (bijv. Klasse IA en III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica). (Zie rubriek 4.4).

#### Chelatie complexvorming

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en geneesmiddelen die multivalente kationen bevatten en mineralensupplementen (bijv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bijv. sevelamer of lanthaniumcarbonaat), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bijv. didanosine tabletten) die magnesium, aluminium, of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacin. Bijgevolg moet ciprofloxacin toegediend worden 1 tot 2 uur voor of minstens 4 uur na deze geneesmiddelen. De beperking is niet van toepassing op de antacida die behoren tot de klasse van de H<sub>2</sub>-antihistaminica.

#### Voedsel en zuivelproducten

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

#### Probenecid

Probenecid interfereert met de renale secretie van ciprofloxacin. De gelijktijdige toediening van probenecid en ciprofloxacin verhoogt de serumconcentraties van ciprofloxacin.

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazol

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazol-bevattende geneesmiddelen leidt tot een lichte daling van de  $C_{max}$  en AUC van ciprofloxacin.

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

#### Tizanidine

Tizanidine mag niet toegediend worden samen met ciprofloxacin (zie rubriek 4.3). In een klinische studie bij gezonde personen was er een stijging van de serumconcentratie van tizanidine (stijging  $C_{max}$ : 7-maal, interval: 4 tot 21-maal; stijging AUC: 10-maal, interval: 6 tot 24-maal) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde serumconcentratie van tizanidine is geassocieerd met een versterkt hypotensief en sedatief effect.

#### Methotrexaat

Het renaal tubulair transport van methotrexaat kan geremd zijn door de gelijktijdige toediening van ciprofloxacin, wat potentieel leidt tot verhoogde plasmaspiegels van methotrexaat en een verhoogd risico op methotrexaat-geassocieerde toxische reacties. Het gelijktijdig gebruik is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

#### Theofylline

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en theofylline kan leiden tot een ongewenste stijging van de serumconcentratie van theofylline. Dit kan leiden tot theofylline-geïnduceerde bijwerkingen die zelden levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens het gelijktijdig gebruik moeten de serumconcentraties van theofylline gecontroleerd worden en de dosis van theofylline moet indien nodig verlaagd worden (zie rubriek 4.4).

#### Andere xanthinederivaten

Bij de gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline), werden verhoogde serumconcentraties van deze xanthinederivaten gerapporteerd.

#### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en fenytoïne kan leiden tot dusdanig verhoogde of verlaagde serumconcentraties van fenytoïne dat controle van de concentraties wordt aanbevolen.

### Ciclosporine

Een tijdelijke stijging van de serumconcentraties van creatinine werd waargenomen als ciprofloxacin en ciclosporine-bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het nodig om regelmatig (tweemaal per week) de serumcreatinineconcentraties bij deze patiënten te controleren.

### Vitamine K-antagonisten

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan zijn anticoagulerende effecten versterken. Het risico kan variëren volgens de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van ciprofloxacin op de toename van de INR (international normalised ratio) moeilijk te beoordelen is. De INR dient frequent te worden gecontroleerd gedurende en kort na het gezamenlijk gebruik van ciprofloxacin en een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon, of fluindion).

### Duloxetine

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

### Ropinirol

In een klinische studie werd aangetoond dat het gelijktijdig gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige inhibitor van het CYP450 1A2 iso-enzym, leidt tot een stijging van de  $C_{max}$  en de AUC van ropinirol met 60% en 84%, respectievelijk. Een monitoring van de ropinirol-gerelateerde bijwerkingen en een dosisaanpassing indien nodig worden aanbevolen tijdens en kort na de gelijktijdige toediening met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

### Lidocaïne

Bij gezonde personen werd aangetoond dat het gelijktijdig gebruik van lidocaïne-bevattende geneesmiddelen en ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel de behandeling met lidocaïne goed werd verdragen, kan een mogelijke interactie met ciprofloxacin geassocieerd met bijwerkingen optreden in geval van gelijktijdige toediening.

### Clozapine

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

### Sildenafil

$C_{max}$  en AUC waarden van Sildenafil werden ongeveer twee maal verhoogd bij gezonde personen na gelijktijdig gebruik van een orale dosis van 50 mg met 500 mg ciprofloxacin. Vandaar dat voorzichtigheid geboden is bij het voorschrijven van ciprofloxacin gelijktijdig met sildenafil, de risico's baten in acht genomen.

### Agomelatine

In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine, als een sterke remmer van het CYP450 1A2 isoenzym, het metabolisme van agomelatine sterk remt, wat resulteert in een 60-voudige toename van agomelatineblootstelling. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie 'Cytochrome P450' in rubriek 4.4).

#### Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen, gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

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

#### Zwangerschap

De gegevens die beschikbaar zijn over de toediening van ciprofloxacin aan zwangere vrouwen wijzen niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van ciprofloxacin. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductieve toxiciteit. Bij juveniele en prenatale dieren die blootgesteld werden aan chinolonen, werden effecten op het onrijpe kraakbeen waargenomen; bijgevolg kan het niet uitgesloten worden dat het geneesmiddel schade zou kunnen veroorzaken aan het gewrichtskraakbeen bij het menselijke onvolgroeide organisme/de foetus (zie rubriek 5.3).

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

#### Borstvoeding:

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omwille van het potentiële risico van gewrichtsschade, mag ciprofloxacin niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

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

Omwille van zijn neurologische effecten kan ciprofloxacin de reactietijd beïnvloeden. Bijgevolg kan het vermogen om een voertuig te besturen of machines te bedienen, verstoord zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die meest frequent gerapporteerd zijn, zijn misselijkheid en diarree.

Hieronder worden de bijwerkingen afkomstig van klinische studies en post-marketing surveillance met ciprofloxacin (orale, intraveneuze en sequentiële therapie) gerangschikt volgens frequentie. De analyse van de frequentie neemt gegevens van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacin in acht.

<b>Systeem/ Orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare
----------------------------------	---	--	---	----------------------------------	---

					gegevens)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische superinfecties			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytemie	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
Immuunsysteemaandoeningen			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 stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hyperglycemie Hypoglycemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4).
Psychische stoornissen*		Psychomotorische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitlopend in zelfmoordneigingen/-gedachten of zelfmoordpogingen/-gedachten of zelfmoordpogingen)	Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfmoordneigingen/-gedachten of zelfmoordpogingen en en zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, inclusief hypomanie



			ngen en zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties		
Zenuwstelselaandoeningen*		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Par- en dysesthesie Hypesthesie Tremor Convulsies (met inbegrip van status epilepticus, zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornissen Stoornissen van de reukzenuw Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen*			Gezichtsstoornissen (bijv. diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*			Tinnitus Gehoorverlies / Gehoorstoornissen		
Hartaandoeningen**			Tachycardie		ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met een risicofactor voor verlenging QT interval), ECG: verlenging QT interval (zie rubriek 4.4 en 4.9)
Bloedvataandoeningen**			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu (met inbegrip van een		

ngen			astmatische aandoening)		
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Antibiotica-geassocieerde colitis (zeer zelden met fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
Lever- en gelaandoeningen		Stijging van transaminasen Gestegen bilirubine	Leverfunctiestoornis Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (evolueert zeer zelden tot levensbedreigende leverinsufficiëntie) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Rash Pruritus Urticaria	Fotosensibiliteitsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiën Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson syndroom (potentieel levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (potentieel levensbedreigend)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) Drugreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen*		Musculoskeletale pijn (bijv. pijn in de extremiteiten, rugpijn, borstpijn) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk Achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urinewegaandoeningen		Nierfunctiestoornissen	Nierinsufficiëntie Hematurie		

			Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo-interstitiële nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrosis)		
Onderzoeken		Stijging van alkalisch fosfatase	Gestegen amylase		Gestegen INR (International normalised ratio) (bij patiënten 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 hierboven vermelde incidentie van artropathie (artralgie, artritis) verwijst naar gegevens die verzameld werden in studies bij volwassenen. Bij kinderen wordt artropathie vaak gemeld (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

#### **4.9 Overdosering**

Er werd gerapporteerd dat een overdosis van 12 g leidt tot milde symptomen van toxiciteit. Er werd

gerapporteerd dat een acute overdosis van 16 g acute nierinsufficiëntie veroorzaakt.

De symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, convulsies, hallucinaties, verwardheid, abdominale last, nier- en leverfunctiestoornissen, alsook kristalurie en hematurie.

Reversibele niertoxiciteit werd gerapporteerd.

Naast de routine urgentiemaatregelen bijv. ventriculaire legen gevolgd door actieve kool, is het aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de urinaire pH en om de urine, indien nodig, aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden. Calcium- of magnesium-bevattende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacin bij overdosering verminderen.

Slechts een kleine hoeveelheid van ciprofloxacin (<10%) wordt verwijderd met hemodialyse of peritoneale dialyse.

In geval van overdosering, moet een symptomatische behandeling ingesteld worden. ECG monitoring moet ingesteld worden, omwille van de mogelijkheid van verlenging van het QT interval.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Fluoroquinolonen

ATC-code: J01M A02

#### *Werkingsmechanisme*

Als een antibacterieel middel uit de klasse van de fluoroquinolonen is de bactericide werking van ciprofloxacin het gevolg van de inhibitie van zowel type II topo-isomerase (DNA-gyrase) als topo-isomerase IV, die noodzakelijk zijn voor bacteriële DNA replicatie, transcriptie, herstel en recombinatie.

#### *Farmacokinetische/farmacodynamische relatie*

De werkzaamheid hangt hoofdzakelijk af van het verband tussen de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) en de minimale inhiberende concentratie (MIC) van ciprofloxacin voor een bacterieel pathogeen en het verband tussen de AUC (area under the curve: oppervlakte onder de curve) en de MIC.

#### *Resistentiemechanisme*

*In-vitro* resistentie tegen ciprofloxacin kan verworven worden door een stapsgewijze proces door mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende graad van kruisresistentie tussen ciprofloxacin en andere fluoroquinolonen is variabel. Enkelvoudige mutaties kunnen niet leiden tot klinische resistentie, maar multiële mutaties leiden meestal tot klinische resistentie tegen vele of alle actieve stoffen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluoroquinolonen, die afhangt van de fysicochemische eigenschappen van de verschillende werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van de transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in-vitro* resistentiemechanismen worden gewoonlijk waargenomen in klinische isolaten.

Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren zoals permeatiebarrières (frequent bij

*Pseudomonas aeruginosa*) en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin. Plasmide-gemedieerde resistentie gecodeerd door qnr-genen werd gemeld.

*Spectrum van antibacteriële activiteit:*

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

*EUCAST Aanbevelingen (Versie 11.0, januari 2021)*

<b>Micro-organismen</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
Enterobacteriaceae	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,001 mg/L	R > 0,5mg/L
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 0,001 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i>	S ≤ 0,001 mg/L	R > 1 mg/L
Coagulase-negatieve stafylokokken	S ≤ 0,001 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Enterococcus</i> spp. alleen ongecompliceerde UTI	S ≤ 4 mg/L	R > 4 mg/L
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/L	R > 0,125 mg/L
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/L	R > 0,03 mg/L
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Campylobacter jejuni</i> en <i>coli</i>	S ≤ 0,001 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Corynebacterium</i> spp. <sup>3</sup>	S ≤ 0,001 mg/L	R > 1 mg/L
<i>Aerococcus sanguinicola</i> en <i>urinae</i> alleen ongecompliceerde UTI	S ≤ 2 mg/L	R > 2 mg/L
<i>Kingella kingae</i>	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
<i>Aeromonas</i> spp.	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Bacillus</i> spp. (except <i>B. anthracis</i> )	S ≤ 0,001 mg/L	R > 0,5 mg/L
Non-species gerelateerde breekpunten*	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L

<sup>1</sup> Er is klinisch bewijs dat ciprofloxacin wijst op een slechte respons bij systemische infecties veroorzaakt door *Salmonella* spp. met lage ciprofloxacinresistentie (MIC >0.06 mg/L). De beschikbare gegevens hebben voornamelijk betrekking op *Salmonella Typhi*, maar er zijn ook gevallen van slechte respons met andere *Salmonella*-soorten.

<sup>2</sup> Breekpunten zijn alleen van toepassing op gebruik bij de profylaxe van meningokokkenziekte.

<sup>3</sup> Breekpunten voor corynebacteria werden ontwikkeld voor andere soorten dan *C. diphtheriae*.

\* Non-species gerelateerde breekpunten werden hoofdzakelijk bepaald op basis van de PK/PD gegevens en zijn onafhankelijk van de MIC distributies van specifieke species. Ze zijn uitsluitend te gebruiken voor species die geen speciesspecifiek breekpunt hebben en ze zijn niet te gebruiken voor species waarbij een gevoeligheidstest niet wordt aanbevolen.

De prevalentie van de verworven resistentie kan geografisch en in de tijd variëren voor specifieke species en lokale informatie over de resistentie is wenselijk, in het bijzonder bij de behandeling van

ernstige infecties. Indien nodig moet deskundig advies ingewonnen worden, indien de lokale prevalentie van resistentie zodanig is dat het nut van het middel bij ten minste sommige types infecties twijfelachtig is.

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

<b>VAAK GEVOELIGE SPECIES</b>
<u>Aërobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIES WAARBIJ VERWORVEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN</b>
<u>Aërobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)

<u>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> * <i>Burkholderia cepacia</i> ** <i>Campylobacter</i> spp.** <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> *
--

<i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaërobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>INHERENT RESISTENTE MICRO-ORGANISMEN</b>
<u>Aërobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaërobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven vermeld
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten in de goedgekeurde klinische indicaties + Resistentie $\geq$ 50% in één of meer EU landen (\$): Natuurlijke intermediaire gevoeligheid in afwezigheid van een verworven resistentiemechanisme (1): Er is experimenteel dieronderzoek verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door inhalaties van <i>Bacillus anthracis</i> sporen; deze studies tonen aan dat antibiotica die gestart wordt kort na de blootstelling, voorkomen dat de ziekte zich ontwikkelt als de behandeling erop gericht is om het aantal sporen in het organisme onder de infectieuze dosis te doen dalen. Het aanbevolen gebruik bij de mens is hoofdzakelijk gebaseerd op <i>in-vitro</i> gevoeligheid en op gegevens van dierexperimenten samen met beperkte gegevens bij de mens. Een behandeling gedurende 2 maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacin in een dosis van 500 mg tweemaal per dag wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelende arts moet de nationale en/of internationale consensusdocumenten in verband met de behandeling van antrax raadplegen. (2): Methicilline-resistente <i>S. aureus</i> tonen zeer vaak een co-resistentie tegen fluorochinolonen. Het percentage resistentie tegen methicilline bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokken species en is gewoonlijk hoger in nosocomiale isolaten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige dosissen van 250 mg, 500 mg, en 750 mg ciprofloxacin tabletten wordt ciprofloxacin snel en uitgebreid geabsorbeerd, voornamelijk vanuit de dunne darm, en de maximale serumconcentraties worden 1-2 uur later bereikt.

Enkelvoudige dosissen van 100-750 mg leidden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) tussen 0,56 en 3,7 mg/l. De serumconcentraties stijgen proportioneel met dosissen tot 1000 mg. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

Er werd aangetoond dat een orale dosis van 500 mg toegediend om de 12 uur, een oppervlakte onder de concentratie (AUC)-tijd curve geeft die overeenstemt met deze van een intraveneuze infusie van 400 mg ciprofloxacin die om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt toegediend.

#### Verdeling

De eiwitbinding van ciprofloxacin is zwak (20-30%). Ciprofloxacin is grotendeels in niet-geïoniseerde vorm aanwezig in het plasma en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacin bereikt hoge concentraties in verschillende weefsels zoals de long (epitheelvoestof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken letsels (cantharidine blaarvoestof), en de urogenitale tractus (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die hoger zijn dan deze in het plasma.

#### Biotransformatie

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

Het is bekend dat ciprofloxacin een matige inhibitor is van de CYP 450 1A2 iso-enzymen.

#### Eliminatie

Ciprofloxacin worden grotendeels ongewijzigd uitgescheiden via de nieren en, in mindere mate, via de feces. De serum eliminatiehalfwaardetijd bij personen met een normale nierfunctie bedraagt ongeveer 4-7 uur.

Excretie van ciprofloxacin (% van de dosis)		
	Orale toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metabolieten (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	11,3	7,5

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

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

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een studie bij kinderen waren de  $C_{max}$  en de AUC niet leeftijdafhankelijk (boven 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in  $C_{max}$  en AUC waargenomen bij toediening van multiële dosissen (10 mg/kg driemaal per dag).



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

Deze waarden zijn gelegen binnen het interval dat gerapporteerd wordt voor volwassenen in therapeutische dosissen. Op basis van de populatie farmacokinetische analyse van pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en de biodisponibiliteit van de orale suspensie varieert van 50 tot 80%.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens tonen geen bijzondere risico's voor de mens op basis van conventionele studies in verband met de toxiciteit bij enkelvoudige dosering, de toxiciteit bij herhaalde dosering, het carcinogeen vermogen, of de reproductieve toxiciteit.

Zoals vele andere fluorochinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. De gegevens over de fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect van ciprofloxacin *in-vitro* en in dierexperimenten. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyrase inhibitoren.

#### *Gewricht tolerantiestudies*

Net als andere gyraseremmers kan ciprofloxacin beschadiging van belaste gewrichten veroorzaken bij onvolwassen dieren. De mate van kraakbeen beschadiging varieert afhankelijk van leeftijd, soort en dosering; de beschadiging kan beperkt worden door de gewrichten niet te belasten. Studies met volwassen dieren (ratten, honden) lieten geen kraakbeen beschadigingen zien. In een studie met jonge Beagle honden veroorzaakte ciprofloxacin ernstige gewrichtsveranderingen na een behandeling van twee weken met therapeutische doses, welke na 5 maanden nog zichtbaar waren.

## 6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### *Tabletkern:*

microkristallijne cellulose  
povidone K-30  
natriumcroscarmellose  
anhydrisch colloïdaal silica  
magnesiumstearaat

#### *Filmomhulling:*

Hypromellose  
titaandioxide (E171)  
macrogol 400

### 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**

Transparante of wit opake PVC/PVdC/Aluminium-blisterverpakkingen in kartonnen doos.

*250 mg:*

Verpakkingsgroottes: 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 en 160 filmomhulde tabletten. Ziekenhuisverpakkingen van 50 en 160 filmomhulde tabletten.

*500 mg:*

Verpakkingsgroottes: 6, 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100, 120 (eenheidsverpakking) en 160 filmomhulde tabletten. Ziekenhuisverpakkingen van 50, 100 en 160 filmomhulde tabletten.

*750 mg:*

Verpakkingsgroottes: 8, 10, 12, 16, 20, 30, 100 en 160 filmomhulde tabletten. Ziekenhuisverpakkingen van 50, 100 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**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

250 mg: BE291444

500 mg: BE291453

750 mg: BE291462

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

- A. Datum van eerste vergunning: 19/02/2007
- B. Datum van verlenging van de vergunning: 18/03/2010

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

Datum van laatste herziening van de SKP: 03/2022.  
Datum van goedkeuring van de SKP: 03/2022.