

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Viatri 200 mg/100 ml oplossing voor infusie  
Ciprofloxacin Viatri 400 mg/200 ml oplossing voor infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 flexibag 100 ml respectievelijk 200 ml Ciprofloxacin Viatri oplossing voor infusie, bevat 200 mg respectievelijk 400 mg ciprofloxacin.

### Hulpstof(fen) met bekend effect:

Iedere flexibag van 100 ml bevat 5,0 gram glucose (als glucosemonohydraat).  
Iedere flexibag van 200 ml bevat 10,0 gram glucose (als glucosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

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

#### *Volwassenen*

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
  - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden  
*Bij exacerbaties van chronisch obstructief longlijden mag Ciprofloxacin Viatri 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.
- Ongecompliceerde acute cystitis  
*Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Ciprofloxacin Viatri 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
- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*

Bij de bovenstaande infecties aan de geslachtsorganen, wanneer verwacht of bekend is te zijn veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, is het bijzonder belangrijk om plaatselijk informatie op te vragen over de prevalentie van resistentie tegen ciprofloxacine en de gevoeligheid hiervoor te bevestigen middels laboratorium onderzoek.

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Infecties van botten en gewrichten
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)
- Ciprofloxacine 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
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

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

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

### Dosering

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

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacin tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

### Volwassenen

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Lagere luchtweginfecties		400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	7 tot 14 dagen
Urineweginfecties	Acute en gecompliceerde pyelonefritis	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen)
	Bacteriële prostatitis	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	2-4 weken (acuut)
Infecties van de geslachtsorganen	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	Ten minste 14 dagen
Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	400 mg 2x/dag	1 dag
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg 2x/dag	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2x/dag	3 dagen
	Tyfuskoorts	400 mg 2x/dag	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	5-14 dagen
Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën		400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	7 tot 14 dagen

## Samenvatting van de productkenmerken

Infecties van botten en gewrichten	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	Max. 3 maanden
Neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend	400 mg 2x/dag tot 400 mg 3x/dag	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	400 mg 2x/dag	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

### Pediatrie patiënten

Indicatie	Dagelijkse dosis in mg	Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Cystische fibrose	10 mg/kg lichaamsgewicht 3x/dag en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	6 mg/kg lichaamsgewicht 3x/dag tot 10 mg/kg lichaamsgewicht 3x/dag en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht 2x/dag tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2x/dag en maximaal 400 mg per dosis.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	10 mg/kg lichaamsgewicht 3x/dag en maximaal 400 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

### Oudere patiënten

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

### Gestoorte nier- en leverfunctie

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

Creatinineklaring (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Serumcreatinine (µmol/l)	Intraveneuze dosis (mg)
> 60	< 124	Zie gebruikelijke dosering
30-60	124 tot 168	200-400 mg om de 12 uur
< 30	> 169	200-400 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur

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

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

### Wijze van toediening

Ciprofloxacin Viatrix moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd en mag niet worden gebruikt als de oplossing troebel is.

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Viatrix en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Viatrix. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.6).

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor een 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 anaerobe pathogenen

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

##### Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties door onvoldoende werkzaamheid hiertegen.

##### Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* isolaten.

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.

##### Intra-abdominale infecties

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

##### Reizigersdiarree

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

#### Infecties van botten en gewrichten

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

#### Inhalatieantrax

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

#### Pediatrische patiënten

Bij het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten dienen de beschikbare officiële richtlijnen te worden gevolgd. Behandeling met ciprofloxacin mag alleen worden ingesteld door artsen die ervaring hebben met de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten.

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

#### *Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose*

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

#### *Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis*

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

#### *Andere specifieke ernstige infecties*

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

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

#### Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen na een enkelvoudige dosis optreden (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend

zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet ciprofloxacin stopgezet worden, en is een geschikte 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 fluorochinolonen 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 een chinolon. 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 fluorochinolonen 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 de nodige voorzichtigheid worden gebruikt 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 fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

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

- voor zowel aorta-aneurysma en aortadissectie als hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld bindweefselaandoeningen zoals Marfansyndroom of Ehlers-

Danlossyndroom, syndroom van Turner, ziekte van Behçet, hypertensie, reumatoïde artritis) of

- voor aorta-aneurysma en aortadissectie (bijvoorbeeld bloedvataandoeningen zoals Takayasu-arteritis of reuzencelarteritis, 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 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.

### Oogaandoeningen

Indien het zicht vermindert of enig ander effect op het oog wordt waargenomen, moet een oogarts onmiddellijk geraadpleegd worden.

### Lichtgevoeligheid

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

### Epileptische aanvallen

Van ciprofloxacin is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus zijn gemeld. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

### Perifere neuropathie

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

### Psychische reacties

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

### Hartaandoeningen

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

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

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen, met inbegrip van ciprofloxacin, bij deze populaties. (Zie rubriek 4.2 Oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8, 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 patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij patiënten met diabetes.

#### Maagdarmstelsel

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

#### Nieren en urinewegen

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

#### Gestoorde nierfunctie

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

#### Lever-/galstelsel

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

#### Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

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

#### Resistentie

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

#### Cytochroom P450

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

(bijvoorbeeld van theofylline) noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en tizanidine is gecontra-indiceerd.

#### Methotrexaat

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

#### Interactie met onderzoeksresultaten

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

#### Reactie op de plaats van injectie

Er zijn lokale reacties op de plaats van toediening gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van ciprofloxacine. Deze reacties treden vaker op als de infusietijd 30 minuten of korter is. Deze kunnen zich uiten in de vorm van lokale huidreacties die na voltooiing van de infusie snel verdwijnen. Een volgende intraveneuze toediening is niet gecontra-indiceerd, tenzij de reacties opnieuw optreden of verergeren.

#### Glucosebelasting

Ciprofloxacine Viatris 200 mg/100 ml oplossing voor infusie bevat 5 g glucose per dosis van 100 ml oplossing voor infusie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus. Ciprofloxacine Viatris 400 mg/200 ml oplossing voor infusie bevat 10 g glucose per dosis van 200 ml oplossing voor infusie. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met diabetes mellitus.

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

#### Effecten van andere producten op ciprofloxacine

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

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

##### Probenecide

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

#### Effecten van ciprofloxacine op andere geneesmiddelen

##### Tizanidine

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

##### Methotrexaat

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

### Theofylline

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

### Andere xanthinederivaten

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

### Fenytoïne

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

### Ciclosporine

Een voorbijgaande stijging van de serumcreatinineconcentratie werd waargenomen als ciprofloxacin 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. Een groot aantal gevallen van versterkte werking van het orale anticoagulans is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen krijgen, waaronder fluorochinolonen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van het fluorochinolon op de toename van de INR (international normalized ratio) moeilijk is te beoordelen. Het wordt aanbevolen om frequent de INR te controleren gedurende en kort na het gezamenlijk gebruik van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bijvoorbeeld warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindione).

### 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 beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij concomitante toediening (zie rubriek 4.4).

### Ropinirol

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

### Lidocaïne

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% vermindert. Hoewel de behandeling met lidocaïne goed werd verdragen, zou er bij concomitante toediening een interactie met ciprofloxacin kunnen optreden met bijwerkingen als gevolg.

### Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-demethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met 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, een sterke remmer van het CYP450 1A2-iso-enzym, het metabolisme van agomelatine aanzienlijk inhibeert. Dit leidt tot een 60-voudige verhoging van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische data voorhanden zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige inhibitor van CYP450 1A2, kunnen er gelijkaardige effecten verwacht worden bij gelijktijdig gebruik (zie 'Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

### Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan leiden tot verhoogde bloedwaarden van zolpidem. Gelijktijdig gebruik is niet aangeraden.

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

### Zwangerschap

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

### Borstvoeding

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

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

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

## **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld zijn misselijkheid, diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag, en reacties op de plaats van injectie en infusie.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Viatrix (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens

frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van de data van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacine.

<b>Systeem-/orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10000 tot < 1/1000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties			
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>			Allergische reactie Allergisch oedeem/angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekteachtige reactie	
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen (*)</b>		Psychomotorische hyperactiviteit/agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten, zelfmoordpogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten, zelfmoordpogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, inclusief hypomanie
<b>Zenuwstelselaandoeningen (*)</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Par- en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (incl. status epilepticus) (zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornis Gangstoornis Reukzenuwstoornis Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4)
<b>Oogaandoeningen (*)</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bv. diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen (*)</b>			Tinnitus Gehooverlies/verminderd gehoor		
<b>Hartaandoeningen (**)</b>			Tachycardie		Ventriculaire aritmie, torsades de pointes (voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlengd QT-interval op het ecg (zie rubriek

Samenvatting van de productkenmerken

<b>Systeem- orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10000 tot < 1/1000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) 4.4 en 4.9)
<b>Bloedvataandoeningen (**)</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			Dyspneu (inclusief astmatische aandoening)		
<b>Maag- darmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde transaminasewaarden Verhoogde bilirubine- waarde	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoeligheds reacties (zie rubriek 4.4)	Petechiën Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens- Johnsonsyndroom (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acute, gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel - en bindweefsel- aandoeningen (*)</b>		Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en - krampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<b>Nier- en urine- wegaandoeningen</b>		Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo-interstitiële nephritis		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen (*)</b>	Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening)	Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde alkalische fosfatase	Verhoogd amylasegehalte		International normalised ratio toegenomen (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 en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratieverlies, en vermindering van gehoor, zicht, 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).

De volgende ongewenste bijwerkingen vallen onder een categorie met een hogere frequentie in de subgroepen van patiënten die een intraveneuze of sequentiebehandeling (van intraveneuze behandeling overschakelen op een orale behandeling) krijgen:

Vaak	Braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag
Soms	Trombocytopenie, trombocytose, verwardheid en desoriëntatie, hallucinaties, paresthesie en dysesthesie, epileptische aanvallen, vertigo, gezichtsstoornissen, gehoorverlies, tachycardie, vasodilatatie, hypotensie, tijdelijk gestoorde leverfunctie, cholestatische icterus, nierfalen, oedeem
Zelden	Pancytopenie, beenmergdepressie, anafylactische shock, psychische reacties, migraine, reukzenuwstoornissen, verminderd gehoor, vasculitis, pancreatitis, levernecrose, petechiën, peesruptuur

### Pediatrie patiënten

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

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

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

Afdeling Vigilantie:

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

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, zoals lediging van de maag gevolgd door actieve kool, wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden. Calcium- of magnesiumhoudende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacine verminderen bij een overdosering.

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

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

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

### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

### Resistentiemechanisme

*In vitro* resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse. Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin. Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

### Spectrum van antibacteriële werking

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

#### Gevoeligheidstestbreekpunten

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

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

Groeperiingen van relevante soorten volgens gevoeligheid voor ciprofloxacin (zie rubriek 4.4 voor *Streptococcus* species).

<b>ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)

Samenvatting van de productkenmerken

<p><u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u>  <i>Aeromonas</i> spp.  <i>Brucella</i> spp.  <i>Citrobacter koseri</i>  <i>Francisella tularensis</i>  <i>Haemophilus ducreyi</i>  <i>Haemophilus influenzae</i>*  <i>Legionella</i> spp.  <i>Moraxella catarrhalis</i>*  <i>Neisseria meningitidis</i>  <i>Pasteurella</i> spp.  <i>Salmonella</i> spp.*  <i>Shigella</i> spp.*  <i>Vibrio</i> spp.  <i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Anaerobe micro-organismen</u>  <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Andere micro-organismen</u>  <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)   <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)   <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)   <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) </p>
<p><b>SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN</b></p>
<p><u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u>  <i>Enterococcus faecialis</i> (\$)   <i>Staphylococcus</i> spp. (2)</p>
<p><u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u>  <i>Acinetobacter baumannii</i>*  <i>Burkholderia cepacia</i>**  <i>Campylobacter</i> spp.**  <i>Citrobacter freundii</i>*  <i>Enterobacter aerogenes</i>  <i>Enterobacter cloacae</i>*  <i>Escherichia coli</i>*  <i>Klebsiella oxytoca</i>  <i>Klebsiella pneumoniae</i>*  <i>Morganella morganii</i>*  <i>Neisseria gonorrhoeae</i>*  <i>Proteus mirabilis</i>*  <i>Proteus vulgaris</i>*  <i>Providencia</i> spp.  <i>Pseudomonas aeruginosa</i>*  <i>Pseudomonas fluorescens</i>  <i>Serratia marcescens</i>*</p>
<p><u>Anaerobe micro-organismen</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</b></p>
<p><u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Anaerobe micro-organismen</u>  Behalve zoals hierboven beschreven</p>
<p><u>Andere micro-organismen</u>  <i>Mycoplasma genitalium</i>  <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

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

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

(\$) Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme

(1) Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van *Bacillus anthracis* sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op *in vitro* gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacin in een dosis van 500 mg tweemaal

daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen.

(2) Meticillineresistente *S. Aureus* laten heel vaak een co-resistentie tegen fluorochinolonen zien. Het percentage resistentie tegen meticilline bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokkensoorten; en is meestal hoger bij nosocomiale kweken.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na intraveneuze infusie van ciprofloxacine werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacine was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

De vergelijking van de farmacokinetische parameters voor een intraveneus doseringsschema van tweemaal en driemaal daags heeft geen geneesmiddelaccumulatie voor ciprofloxacine en zijn metabolieten aangetoond.

Een intraveneuze infusie van 200 mg ciprofloxacine over een periode van 60 minuten of de orale toediening van 250 mg ciprofloxacine, beide om de 12 uur toegediend, leverde een gelijke AUC onder de serumconcentratietijd op.

Met betrekking tot de AUC was een intraveneuze infusie van 400 mg ciprofloxacine om de 12 uur toegediend over een periode van 60 minuten bioequivalent met een orale dosis van 500 mg om de 12 uur.

De intraveneuze dosis van 400 mg die om de 12 uur over een periode van 60 minuten werd toegediend, leidde tot een  $C_{max}$  die vergelijkbaar is met deze die met een orale dosis van 750 mg is waargenomen.

Met betrekking tot de AUC is een infusie van 400 mg ciprofloxacine die om de 8 uur over een periode van 60 minuten wordt toegediend equivalent met een orale behandeling met 750 mg die om de 12 uur wordt gegeven.

### Distributie

Eiwitbinding van ciprofloxacine is zwak (20-30%). Ciprofloxacine is grotendeels in een niet-geïoniseerde vorm in plasma aanwezig en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacine bereikt hoge concentraties in diverse weefsels, zoals de longen (epitheelvlloeistof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidineblaarvlloeistof) en het urogenitale stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

### Biotransformatie

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

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

### Eliminatie

Ciprofloxacin wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden zowel via de nieren als, in mindere mate, met de feces.

Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)	Intraveneuze toediening	
	Urine	Feces
	Ciprofloxacin	61,5
Metabolieten (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

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 12 uur.

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

### Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatriese patiënten zijn beperkt.

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

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

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

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

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

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

#### Articulaire verdraagbaarheid:

Zoals voor andere gyrase-remmers gemeld, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan belaste grote gewrichten bij onvolgroeide dieren. De mate van schade aan het kraakbeen varieert volgens leeftijd, soort en dosis; de schade kan verminderd worden door de gewrichten te ontlasten. Uit onderzoek met volwassen dieren (rat, hond) bleek geen bewijs van kraakbeenlaesies. In een onderzoek met jonge beagle-honden veroorzaakte ciprofloxacin na

een twee weken durende behandeling met therapeutische doses ernstige articulaire wijzigingen bij therapeutische doses die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glucosemonohydraat  
Melkzuur  
Zoutzuur  
Water voor injecties

Glucosegehalte: 5 g/100 ml

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie / geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De zichtbare tekenen van onverenigbaarheid zijn bijvoorbeeld precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie / geneesmiddelen die fysisch of chemisch instabiel zijn bij de pH van de ciprofloxacin oplossingen (bijvoorbeeld penicilline, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,9 - 4,5).

### **6.3 Houdbaarheid**

24 maanden.

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

Ciprofloxacin Viatris 200 mg/100 ml oplossing voor infusie: Bewaren beneden 30°C.

Ciprofloxacin Viatris 400 mg/200 ml oplossing voor infusie: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

Ciprofloxacin Viatris 200 mg/100 ml: dozen met 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 flexibags (PVC) van 100 ml.

Ciprofloxacin Viatris 400 mg/200 ml: dozen met 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 flexibags (PVC) van 200 ml.

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

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

De Ciprofloxacin Viatris oplossing voor infusie is met de volgende oplossingen verenigbaar: fysiologische NaCl-oplossing, Ringer- en Ringer-Lactaatoplossing, 5% en 10% glucoseoplossing, 10% fructose-oplossing, alsook met 5% glucoseoplossing met 0,225 % NaCl of 0,45 % NaCl.

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

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
1560 Hoeilaart

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

Ciprofloxacin Viatrix 200 mg/100 ml oplossing voor infusie: BE276674  
Ciprofloxacin Viatrix 400 mg/200 ml oplossing voor infusie: BE276683

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 november 2005  
Datum van laatste verlenging: 04 oktober 2016

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

03/2025  
Goedkeuringsdatum: 03/2025