

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin EG 250 mg filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin EG 500 mg filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin EG 750 mg filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciprofloxacin EG 250 mg:

Eén filmomhulde tablet bevat 250 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloridemonohydraat.

Ciprofloxacin EG 500 mg:

Eén filmomhulde tablet bevat 500 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloridemonohydraat.

Ciprofloxacin EG 750 mg:

Eén filmomhulde tablet bevat 750 mg ciprofloxacin als ciprofloxacinhydrochloridemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Uitzicht van de tabletten:

Ciprofloxacin EG 250 mg: witte of geelachtige, ronde (diameter 11 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten. Breuklijn op beide zijden en aan de zijkant, met opdruk C250 op één zijde.

Ciprofloxacin EG 500 mg: witte of geelachtige, ovale (8,2 x 17 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten. Breuklijn op één zijde en aan de zijkant, met opdruk C500 op één zijde.

Ciprofloxacin EG 750 mg: witte of geelachtige, ovale (10 x 19 mm), biconvexe, filmomhulde tabletten. Breuklijn op één zijde en aan de zijkant, met opdruk C750 op één zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin EG 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.

*Volwassenen*

- Lagere-luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
  - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden. Bij 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 deze 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 ciprofloxacine uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties
- Acute pyelonefritis
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Bacteriële prostatitis
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*. Wanneer van bovenstaande infecties aan de geslachtsorganen gedacht wordt of bekend is dat ze veroorzaakt werden 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 laboratoriumonderzoek.
- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Ciprofloxacine kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie
- Profylaxe van infecties bij neutropene patiënten
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

#### *Pediatrijsche patiënten*

- 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)

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 en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

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

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

### Dosering

De dosering wordt bepaald op basis van de indicatie, de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid voor 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.

Bij de behandeling van infecties veroorzaakt door bepaalde bacteriën (bijvoorbeeld *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) kunnen hogere doses ciprofloxacine 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, intra-abdominale infecties, infectie bij neutropene patiënten en infecties van de botten of gewrichten) kan gelijktijdige toediening van één of meer andere geschikte antibacteriële middelen nodig zijn, afhankelijk van de pathogenen die deze veroorzaken.

*Volwassenen*

| <b>Indicaties</b>                 |   | <b>Dagelijkse dosis in mg</b> | <b>Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)</b>     |
|-----------------------------------|---|-------------------------------|---|
| Lagere luchtweginfecties          |   | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen  |
| Hogere luchtweginfecties          | Acute exacerbatie van chronische sinusitis  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen  |
|                                   | Chronische purulente otitis media   | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen  |
|                                   | Maligne otitis externa  | 750 mg 2 dd.                  | 28 dagen tot 3 maanden  |
| Urineweginfecties                 | Ongecompliceerde acute cystitis   | 250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd. | 3 dagen   |
|                                   | Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden                        |                               |   |
|                                   | Gecompliceerde cystitis<br>Ongecompliceerde acute pyelonefritis   | 500 mg 2 dd.                  | 7 dagen   |
|                                   | Gecompliceerde acute pyelonefritis  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |
|                                   | Bacteriële prostatitis  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)   |
| Infecties van de geslachtsorganen | Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg, eenmalig              | 1 dag (enkele dosis)  |
|                                   | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen   | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | ten minste 14 dagen   |

|   |  |                               |   |
|---|--|-------------------------------|---|
| Infecties van het maagdarmsstelsel en intra-abdominale infecties  | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd.                  | 1 dag   |
|   | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1   | 500 mg 2 dd.                  | 5 dagen   |
|   | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>   | 500 mg 2 dd.                  | 3 dagen   |
|   | Tyfuskoorts  | 500 mg 2 dd.                  | 7 dagen   |
|   | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen  |
| Infecties van de huid en weke delen   |  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen  |
| Infecties van botten en gewrichten  |  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | max. 3 maanden  |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene patiënten<br>Ciprofloxacine moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend.   |  | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van <i>Neisseria meningitidis</i>  |  | 500 mg eenmalig               | 1 dag (enkele dosis)  |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen. |  | 500 mg 2 dd.                  | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>      |

*Pediatrische patiënten*

| Indicaties                                | Dagelijkse dosis in mg                                      | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|--|
| Cystische fibrose                         | 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis | 10 tot 14 dagen  |
| Gecompliceerde urineweginfecties en acute | 10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg                 | 10 tot 21 dagen  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| pyelonefritis   | lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis   |  |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 500 mg per dosis | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |
| Andere ernstige infecties   | 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis                                    | Afhankelijk van het type infectie  |

### Ouderen

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

### Gestoorde nier- en leverfunctie

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

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

Voor patiënten met een 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

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

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

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor ciprofloxacin, 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 (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinoloon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Indien binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling geen klinische verbetering is bereikt, moet de therapie worden heroverwogen.

#### *Intra-abdominale infecties*

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

#### *Reizigersdiarree*

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

#### *Infecties van botten en gewrichten*

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

#### *Inhalatie antrax*

Gebruik bij de mens is gebaseerd op *in vitro* gevoeligheidsdata en op data uit experimenteel onderzoek bij dieren gecombineerd met beperkte data bij de mens. Behandelende artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax 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 (ciprofloxacine: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkende middelen: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; leeftijdsbereik = 1 tot 17 jaar) toonden op dag +42 een incidentie van 7,2 % en 4,6 % aan van vermoede 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.

#### *Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis*

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

#### *Andere specifieke ernstige infecties*

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

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

#### *Overgevoeligheid*

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

#### *Skeletspierstelsel*

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

#### *Tendinitis en peesruptuur*

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

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacine 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.

### *Visusstoornissen*

Indien het zicht vermindert of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts geraadpleegd worden (zie rubriek 4.8).

### *Lichtgevoeligheid*

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

### *Centraal zenuwstelsel*

Van ciprofloxacin, net zoals van andere chinolonen, is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus werden gemeld. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordideeën/-gedachten die uitlopen op zelfmoordpoging of zelfmoord. Indien dergelijke gevallen zich voordoen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

### *Perifere neuropathie*

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

### *Hartaandoeningen*

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

- aangeboren lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- ongecorrigeerd onevenwicht van de elektrolyten (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartziekte (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

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

### *Maagdarmstelsel*

Ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na een behandeling (tot enkele weken na een behandeling) kan wijzen op colitis als gevolg van een antibioticum (dit is levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) die meteen behandeld moet worden (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin meteen



worden stopgezet, en een geschikte behandeling ingesteld. Antiperistaltica zijn bij deze situatie gecontra-indiceerd.

#### *Nieren en urinewegen*

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

#### *Nierinsufficiëntie*

Aangezien ciprofloxacin in grote mate ongewijzigd uitgescheiden wordt via de nieren, is een dosisaanpassing nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals beschreven in rubriek 4.2 om een toename van de bijwerkingen van het geneesmiddel als gevolg van een 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-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie*

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 het mogelijke risico overtreft. In dat geval moet worden gecontroleerd op het mogelijk optreden van hemolyse.

#### *Resistentie*

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

#### *Cytochroom P450*

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

#### *Methotrexaat*

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

#### *Interactie met onderzoeksresultaten*

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

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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aortadissectie met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na gebruik van fluorochinolonen in het bijzonder in de oudere populatie. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van

regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Patiënten dient erop te 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.

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

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

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

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

#### *Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen*

Zoals andere fluorochinolonen dient ciprofloxacine met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. klasse IA- en III-antiarritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

#### *Chelaatcomplexvorming*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacine. Daarom moet ciprofloxacine ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na deze preparaten worden toegediend.

De beperking geldt niet voor antacida die tot de klasse van H<sub>2</sub>-receptorblokkers behoren.

#### *Voedings- en zuivelproducten*

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

#### *Probenecid*

Probenecid heeft invloed op de uitscheiding van ciprofloxacine via de nieren. Gelijktijdige toediening van probenecid met ciprofloxacine leidt tot een verhoging van de serumspiegel van ciprofloxacine.

#### *Metoclopramide*

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacine (oraal) waardoor de tijd nodig om de piekplasmaconcentraties te bereiken minder lang is. De biologische beschikbaarheid van ciprofloxacine werd niet beïnvloed.

#### *Omeprazol*

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die ciprofloxacine bevatten en geneesmiddelen die omeprazol bevatten, leidt tot een geringe afname van de  $C_{max}$  en AUC 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.

##### *Agomelatine*

In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine als sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym het metabolisme van agomelatine in hoge mate remt, wat leidt tot een 60 maal hogere blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacine, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen gelijkaardige effecten verwacht worden bij gelijktijdige toediening ('Cytochroom P450' in de rubriek 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').

##### *Zolpidem*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine kan de bloedspiegels van zolpidem verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

##### *Methotrexaat*

Het renale tubulaire transport van methotrexaat kan worden geremd door 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 ciprofloxacine 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*

Bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die ciprofloxacin bevatten en geneesmiddelen die ciclosporine bevatten, werd een tijdelijke toename van de serumcreatinineconcentratie waargenomen. Daarom is het vaak (tweemaal per week) nodig de serumcreatinineconcentraties bij deze patiënten te controleren.

#### *Vitamine K-antagonisten*

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

#### *Glibenclamide*

In bijzondere gevallen kan gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die ciprofloxacin bevatten en geneesmiddelen die glibenclamide bevatten, de werking van glibenclamide versterken (hypoglykemie).

#### *Duloxetine*

In klinische studies werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine en krachtige remmers van het CYP450 1A2-iso-enzym zoals fluvoxamine, kan leiden tot een toename van de AUC en  $C_{max}$  van duloxetine. Hoewel geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, kunnen bij gelijktijdige toediening gelijkaardige effecten verwacht worden (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 gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die lidocaïne bevatten met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2-iso-enzym, de klaring van intraveneus toegediende lidocaïne met 22 % vermindert. Hoewel de behandeling met lidocaïne goed verdragen werd, kan bij gelijktijdige toediening een interactie met ciprofloxacin optreden, geassocieerd met bijwerkingen.

#### *Clozapine*

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

### *Sildenafil*

Na orale toediening van 50 mg samen met 500 mg ciprofloxacin waren de  $C_{max}$  en AUC van sildenafil bij gezonde proefpersonen ongeveer tweemaal hoger. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van ciprofloxacin en sildenafil, waarbij rekening moet gehouden worden met de risico's en de voordelen.

## 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 en diarree.

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

| Stelsel / orgaanklassen                      | Vaak<br>≥ 1/100<br>tot<br>< 1/10 | Soms<br>≥ 1/1.000 tot<br>< 1/100 | Zelden<br>≥ 1/10.000 tot<br>< 1/1.000   | Zeer zelden<br>< 1/10.000  | Frequentie niet bekend<br>(kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald) |
|--|----------------------------------|----------------------------------|---|--|---|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b> |                                  | Mycotische superinfecties        |   |  |   |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>    |                                  | Eosinofilie                      | Leukopenie<br>Anemie<br>Neutropenie<br>Leukocytose<br>Trombocytopenie<br>Trombocytose | Hemolytische anemie<br>Agranulocytose<br>Pancytopenie (levensbedreigend)<br>Beenmergdepressie (levensbedreigend) |   |
| <b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>            |                                  |                                  | Allergische reactie<br>Allergisch oedeem / angio-oedeem                               | Anafylactische reactie<br>Anafylactische   |   |

Samenvatting van de productkenmerken

|  |           |   |  |  |   |
|--|-----------|---|--|--|---|
|  |           |   |  | shock<br>(levensbedreigend)<br>(zie rubriek 4.4)<br>Serumziekteachtige<br>reactie  |   |
| <b>Endocriene<br/>aandoeningen</b>                                       |           |   |  |  | Syndroom van<br>inadequate<br>secretie van<br>antidiuretisch<br>hormoon<br>(SIADH).   |
| <b>Voedings- en<br/>Stofwisselingsstoornissen</b>                        |           | Anorexia  | Hyperglykemie<br>Hypoglykemie (zie<br>rubriek 4.4)   |  | Hypoglykemisch<br>coma (zie<br>rubriek 4.4).  |
| <b>Psychische<br/>Stoornissen *</b>                                      |           | Psychomoto-<br>rische<br>hyperactiviteit<br>/ agitatie            | Verwardheid en<br>desoriëntatie<br>Angstreactie<br>Abnormale dromen<br>Depressie (mogelijk<br>uitlopend op<br>zelfmoordideeën/<br>gedachten of<br>zelfmoordpogingen<br>en zelfmoord) (zie<br>rubriek 4.4)<br>Hallucinaties | Psychotische<br>reacties (mogelijk<br>uitlopend op<br>zelfmoordideeën/<br>gedachten of<br>zelfmoordpogingen<br>en zelfmoord (zie<br>rubriek 4.4) | Manie,<br>hypomanie   |
| <b>Zenuwstelselaan-<br/>doeningen *</b>                                  |           | Hoofdpijn<br>Duizeligheid<br>Slaapstoornissen<br>Smaakstoornissen | Paresthesie en<br>dysesthesie<br>Hypo-esthesie<br>Tremor<br>Epileptische<br>Aanvallen (inclusief<br>status epilepticus)<br>(zie rubriek 4.4)<br>Vertigo  | Migraine<br>Coördinatiestoornissen<br>Gangstoornis<br>Reukzenuwstoornissen<br>Intracraniale<br>hypertensie                                       | Perifere<br>neuropathie (zie<br>rubriek 4.4).   |
| <b>Oogaandoeningen *</b>   |           |   | Stoornissen van het<br>gezichtsvermogen<br>(bijv. diplopie)  | Afwijkingen in<br>kleurwaarneming  |   |
| <b>Evenwichtsorganen<br/>ooraandoeningen *</b>                           |           |   | Tinnitus<br>Gehoorverlies /<br>Verminderd gehoor   |  |   |
| <b>Hartaandoeningen **</b>   |           |   | Tachycardie  |  | Ventriculaire<br>aritmie en<br>torsades de<br>pointes<br>(hoofdzakelijk<br>gemeld bij<br>patiënten met<br>risicofactoren<br>voor QT-<br>verlenging), QT-<br>verlenging op<br>ecg (zie<br>rubrieken 4.4 en<br>4.9) |
| <b>Bloedvat-<br/>aandoeningen **</b>                                     |           |   | Vasodilatatie<br>Hypotensie<br>Syncope   | Vasculitis   |   |
| <b>Ademhalingsstelsel-,<br/>borstkas- en<br/>mediastinumaandoeningen</b> |           |   | Dyspnoe (inclusief<br>astmatische<br>aandoening)   |  |   |
| <b>Maagdarmstelselaan-</b>   | Misselijk | Braken  | Diarree als gevolg   | Pancreatitis   |   |

Samenvatting van de productkenmerken

|  |                  |   |   |   |   |
|--|------------------|---|---|---|---|
| <b>doeningen</b>   | -heid<br>Diarree | Pijn in<br>maag/darmen<br>en buik<br>Dyspepsie<br>Flatulentie               | van een<br>antibioticum, incl.<br>pseudomembraneuz<br>e colitis (zeer zelden<br>met mogelijk fatale<br>afloop) (zie rubriek<br>4.4) |   |   |
| <b>Lever- en<br/>galaandoeningen</b>   |                  | Verhoogde<br>Transaminase-<br>waarden<br>Verhoogde<br>Bilirubine-<br>waarde | Gestoorde<br>leverfunctie<br>Cholestatische<br>icterus<br>Hepatitis   | Levernecrose (zeer<br>zelden overgaand<br>in<br>levensbedreigend<br>leverfalen) (zie<br>rubriek 4.4)  |   |
| <b>Huid- en<br/>onderhuidaandoeningen</b>                                    |                  | Huiduitslag<br>Pruritus<br>Urticaria  | Lichtgevoeligheids-<br>reacties<br>(zie rubriek 4.4)  | Petechiae<br>Erythema<br>multiforme<br>Erythema nodosum<br>Syndroom van<br>Stevens-Johnson<br>(mogelijk<br>levensbedreigend)<br>Toxische<br>epidermale<br>necrolyse<br>(mogelijk<br>levensbedreigend) | Acute<br>gegeneraliseerde<br>exanthemateuze<br>pustulose<br>(AGEP)<br>DRESS   |
| <b>Skeletspierstelsel-,<br/>bindweefsel- en<br/>botaandoeningen *</b>        |                  | Sierpijn (bv.<br>pijn in de<br>ledematen, rug<br>en borst)<br>Artralgie     | Myalgie<br>Artritis<br>Verhoogde<br>spiertonus en<br>spierkrampen   | Spierzwakte<br>Tendinitis<br>Peesruptuur<br>(hoofdzakelijk<br>achillespees) (zie<br>rubriek 4.4)<br>Exacerbatie van<br>symptomen van<br>myasthenia gravis<br>(zie rubriek 4.4)                        |   |
| <b>Nier- en<br/>urinevegaandoeningen</b>                                     |                  | Nierfunctie-<br>stoornis  | Nierfalen<br>Hematurie<br>Kristalurie (zie<br>rubriek 4.4)<br>Tubulointerstitiële<br>nephritis                                      |   |   |
| <b>Algemene<br/>Aandoeningen en<br/>toedieningsplaatsstoor-<br/>nissen *</b> |                  | Asthenie<br>Koorts  | Oedeem<br>Zweten<br>(hyperhidrose)  |   |   |
| <b>Onderzoeken</b>   |                  | Verhoogde<br>alkalische<br>fosfatase  | Verhoogd<br>amylasegehalte  |   | Verhoogde INR<br>(International<br>normalised ratio)<br>(bij patiënten<br>behandeld met<br>Vitamine K-<br>antagonisten) |

\* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

#### *Pediatrische patiënten*

De 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België:**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be).

#### **Luxemburg:**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex  
Tel.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

of

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments  
20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tel.: (+352) 2478 5592  
E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)  
Website: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **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 een ventriculaire lediging gevolgd door toediening van actieve kool, wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en, indien nodig, aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Antaciden die calcium of magnesium bevatten kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacine in overdoses verminderen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden.



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

In geval van een overdosis dient een symptomatische behandeling te worden toegepast. Een ecg-controle dient te worden uitgevoerd aangezien het QT-interval verlengd kan zijn.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

#### Werkingsmechanisme

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

#### PK/PD verband

De werkzaamheid is hoofdzakelijk afhankelijk van het verband tussen de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) en de minimum inhibitory concentration (MIC) van 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 fluoroquinolonen 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 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:

#### EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen             | Gevoelig                  | Resistent            |
|------------------------------|---------------------------|----------------------|
| <i>Enterobacteriën</i>       | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i>           | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i>         | $S \leq 1 \text{ mg/l}$   | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> 1 | $S \leq 1 \text{ mg/l}$   | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

|  |               |               |
|--|---------------|---------------|
| <i>Haemophilus influenzae</i> en<br><i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,5 mg/l  | R > 0,5 mg/l  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                     | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                    | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| Breekpunten die geen verband<br>houden met soorten*              | S ≤ 0,5 mg/l  | R > 1 mg/l    |

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

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

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

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

|   |
|---|
| <b>ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN</b>   |
| Aerobe Grampositieve micro-organismen<br><i>Bacillus anthracis</i> (1)  |
| Aerobe Gramnegatieve micro-organismen<br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.*<br><i>Shigella</i> spp.*<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i> |
| Anaerobe micro-organismen<br><i>Mobiluncus</i>  |
| Andere micro-organismen<br><i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (\$)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)   |
| <b>SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN</b>  |
| Aerobe Grampositieve micro-organismen<br><i>Enterococcus faecalis</i> (\$)<br><i>Staphylococcus</i> spp. (2)  |
| Aerobe Gramnegatieve micro-organismen   |

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacinetabletten wordt ciprofloxacin snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt. Enkelvoudige doses van 100-750 mg leidden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l. Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%. Een orale dosis van 500 mg die om de 12 uur wordt gegeven, blijkt een AUC onder de serumconcentratietijdscurve te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacin dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

### Distributie

Eiwitbinding van ciprofloxacin is zwak (20-30%). Ciprofloxacin is grotendeels in een niet-geïoniseerde vorm in plasma aanwezig en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacin bereikt hoge concentraties in diverse weefsels, zoals de longen (epitheelvoestof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidineblaarvoestof) 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: desethyleenciprofloxacin (M 1), sulfociprofloxacin (M 2), oxociprofloxacin (M 3) en formylciprofloxacin (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.

Van ciprofloxacin 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. De eliminatiehalfwaardetijd in serum bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt ongeveer 4-7 uur.

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

De 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 gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

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

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de  $C_{max}$  6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur aan 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 pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante 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 ernstige articulaire wijzigingen bij therapeutische doses die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose  
Crospovidon  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat  
Hypromellose  
Macrogol 400  
Titaniumdioxide (E171)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/aluminium blisterverpakkingen

Ciprofloxacin EG 250 mg: 10, 12, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten

|                          |   |
|--------------------------|---|
| Ciprofloxacin EG 500 mg: | 10, 12, 16, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten |
| Ciprofloxacin EG 750 mg: | 10, 12, 20, 30, 50, 60, 90, 100 filmomhulde tabletten     |

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

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

Ciprofloxacin EG 250 mg: BE240861  
Ciprofloxacin EG 500 mg: BE240886  
Ciprofloxacin EG 750 mg: BE240904

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 november 2005  
Datum van laatste verlenging: 4 maart 2009

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2021  
Datum van herziening van de tekst: 11/2021