


<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 1 van 22

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Aurobindo 250 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin Aurobindo 500 mg filmomhulde tabletten  
Ciprofloxacin Aurobindo 750 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).  
Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).  
Elke filmomhulde tablet bevat 750 mg ciprofloxacin (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

### Ciprofloxacin Aurobindo 250 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde (diameter 11.1 mm), filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie 'F' en '23' met een breukstreep ertussen aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

### Ciprofloxacin Aurobindo 500 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsule-vormige, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan één zijde en de inscriptie 'F22' aan de andere zijde. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses. De afmeting is 18.2 mm x 8.1 mm.

### Ciprofloxacin Aurobindo 750 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsule-vormige, filmomhulde tabletten, met inscriptie 'C' aan één zijde en '93' aan de andere zijde. De afmeting is 22.3 mm x 8.2 mm.


## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Aurobindo filmomhulde tabletten zijn 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
  - pneumonie
  - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
- Acute pyelonefritis

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 2 van 22

- Gecompliceerde urineweginfecties
- Bacteriële prostatitis
- Genitale infecties
  - door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis wegens overgevoeligheid voor *Neisseria gonorrhoeae*
  - epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door overgevoeligheid voor *Neisseria gonorrhoeae*
  - ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen, waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door overgevoeligheid voor *Neisseria gonorrhoeae*
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Infecties van botten en gewrichten
- Inhalatie antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts, dat vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

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

Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Ciprofloxacin Aurobindo uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.

#### Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties vanwege *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystic fibrosine
- Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis
- Inhalatie antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin kan ook gebruikt worden om ernstige infecties bij kinderen en adolescenten te behandelen 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 rubrieken 4.4 en 5.1).


Er moet rekening worden gehouden met officiële richtlijnen voor het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

## **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 ciprofloxacin 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.


<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 3 van 22

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 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


Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin)
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 (zie rubriek 4)	Ongecompliceerde 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 Ongecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Gecompliceerde 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)
	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	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.	tenminste 14 dagen
Infecties van het	Diarree, veroorzaakt	500 mg 2 dd.	1 dag

Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten RVG 115998_116000_116001		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken	Rev.nr. 2007	Pag. 4 van 22

maagdarmstelsel en intra-abdominale infecties	door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree		
	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
Neutropenische patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg zijn van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin 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)
Inhalatie antrax, 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 ciprofloxacin)
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecomplieerde	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd.	10 tot 21 dagen

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 5 van 22

urine­weginfecties en pyelonefritis	tot 20 mg/kg lichaam­gewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	
Inhalatie antrax, 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 lichaam­gewicht 2 dd. tot 15 mg/kg lichaam­gewicht 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 lichaam­gewicht 2 dd. en maximaal 750 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.

#### Patiënten met verminderde nier- en leverfunctie

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

<b>Creatinine­klaring [ml/min/1,73 m<sup>2</sup>]</b>	<b>Serum­creatinine [µmol/l]</b>	<b>Orale dosis [mg]</b>
> 60	< 124	Zie gebruikelijke dosering.
30 – 60	124 tot 168	250-500 mg om de 12 uur
< 30	> 169	250-500 mg om de 24 uur
Patiënten 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 verminderde lever­functie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een verminderde 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. Ciprofloxacin 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 ciprofloxacin te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 6 van 22

### 4.3 Contra-indicaties

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

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

#### *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.

#### *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 streptokokken infecties, wegens onvoldoende werkzaamheid.

#### *Infecties aan de geslachtsorganen*

Gonokokken urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* isolaten worden veroorzaakt.


Daarom moet ciprofloxacin worden toegediend voor de behandeling van Gonokokken urethritis of cervicitis alleen wanneer ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

Voor epididymo-orchitis en bekken ontstekingsziekten, moet empirisch ciprofloxacin alleen worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (zoals cefalosporinen), tenzij ciprofloxacinresistant *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 fluoroquinolonen van *Escherichia coli* - de meest voorkomende pathogeen betrokken bij urineweginfecties - varieert in de hele Europese Unie. Voorschrijvers wordt aangeraden om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie in *Escherichia coli* te chinolonen.

De enkelvoudige dosis van ciprofloxacin die kunnen worden gebruikt bij ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen wordt gepaard verwacht met een lagere efficiëntie dan de langere behandelingsduur.

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 7 van 22

Dit is des te meer reden om rekening te houden met de toenemende weerstand van *Escherichia coli* voor chinolonen.

#### 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. Behandelend artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax raadplegen.

#### Pediatrische populatie

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 (zie rubriek 4.8). 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 geneesmiddel gerelateerde artropathie (wordt onderscheiden van gewrichtsgerelateerde klinische tekenen en symptomen). Bij de opvolging na 1 jaar was de incidentie van geneesmiddel gerelateerde artropathie respectievelijk 9,0% en 5,7%. De stijging van vermoede gevallen van geneesmiddel gerelateerde 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.

#### 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 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.



<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 8 van 22

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.

### Skeletspierstelsel

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

### Tendinitis en peesruptuur

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

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

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

### Ogen

Indien het gezichtsvermogen afneemt of enig ander effect op de ogen wordt waargenomen, moet onmiddellijk een oogarts geraadpleegd worden.


### Lichtgevoeligheid

Het is aangetoond dat ciprofloxacin lichtgevoeligheidsreacties 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).

### Centraal zenuwstelsel

Ciprofloxacin is, net als 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). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose ontwikkelen tot zelfmoordneigingen / gedachten culminerend in een zelfmoordpoging of voltooide zelfmoord. Bij het optreden van dergelijke gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.



<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 9 van 22

### *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).

### Hartaandoeningen

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder ciprofloxacin, bij patiënten met bekende risicofactoren voor een verlenging van het QT-interval zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren lang QT-syndroom
- gelijktijdig 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 elektrolytenonevenwichtigheid (bijvoorbeeld hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het gebruik van fluoroquinolonen, waaronder ciprofloxacin, bij deze populaties.

(Zie rubriek 4.2 Oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8 en rubriek 4.9).

### Dysglykemie

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

### Gestoorde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacin grotendeels onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden, is dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een gestoorde nierfunctie, zoals beschreven in rubriek 4.2, om een toename in bijwerkingen als gevolg van een opeenhoping 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.

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 10 van 22

#### Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

Hemolytische reacties zijn gemeld bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Ciprofloxacin moet bij deze patiënten 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 manifeste 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 (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 onderzoeken

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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie na inname van fluorochinolonen, met name bij de oudere populatie.

Fluorochinolonen mogen 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 bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen voor aorta-aneurysma en aorta dissectie (bijvoorbeeld Marfansyndroom, vasculair Ehlers-Danlossyndroom, Takayasu-arteritis, reuzencelarteritis, ziekte van Behçet, hypertensie, bekende atherosclerose).

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


#### Natrium

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

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

#### Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

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

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 11 van 22

Ciprofloxacin, zoals andere fluoroquinolonen, dient met voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld klasse IA en klasse III anti-arrhythmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

#### Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralen supplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. Sevelameer of lanthaancarbonaat), sucralfaat of antacida en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosine tabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacin. Daarom moet ciprofloxacin ofwel 1-2 uur vóór of tenminste 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 ciprofloxacin moet echter worden vermeden, omdat de absorptie van ciprofloxacin verminderd kan zijn.

#### Probenecide

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

#### Metoclopramide

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

#### Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazol bevattende geneesmiddelen resulteert in een geringe daling van de C<sub>max</sub> en AUC van ciprofloxacin.

#### Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

##### Agomelatine


In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine, als een sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym het metabolisme van agomelatine sterk remt, resulterend in een 60-voudige toename van blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie 'cytochroom P450' in paragraaf 4.4).

##### Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen was er een stijging van de tizanidine concentratie in serum (stijging C<sub>max</sub>: 7-voudig, bereik: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, bereik: 6- tot 24-voudig) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde tizanidine concentratie in serum wordt in verband gebracht met een versterkt hypotensief en sederend effect.

##### Methotrexaat

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

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 12 van 22

### 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 xanthine-derivaten

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.

### Cyclosporine

Een tijdelijke verhoging van het serumcreatinine werd gezien wanneer ciprofloxacin en cyclosporine bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het nodig om frequent (tweemaal per week) de serumcreatinineconcentratie te controleren bij deze patiënten.

### 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 is te beoordelen. De INR frequent moet worden gecontroleerd gedurende en kort na het gelijktijdig gebruik van ciprofloxacin en een vitamine K-antagonist (bijvoorbeeld warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindione).

### Duloxetine

In klinische onderzoeken is aangetoond dat gebruik van duloxetine samen met sterke remmers van CYP450 1A2 iso-enzym zoals fluvoxamine kan resulteren in een toename van de AUC en  $C_{max}$  van duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige 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

Er is bij gezonde proefpersonen aangetoond dat gebruik van lidocaïne bevattende geneesmiddelen samen met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2 iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel de lidocaïne behandeling goed werd verdragen, kan bij gelijktijdige toediening een mogelijke interactie met ciprofloxacin optreden die gepaard gaat met bijwerkingen.

### Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 13 van 22

toezicht en, indien nodig, aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

#### Sildenafil

De  $C_{max}$  en AUC van sildenafil waren ongeveer tweemaal verhoogd bij gezonde proefpersonen na een orale dosis van 50 mg, die gelijktijdig met 500 mg ciprofloxacin was gegeven. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gelijktijdig voorschrijven van ciprofloxacin met sildenafil waarbij de risico's en voordelen in overweging moeten worden genomen.

#### Zolpidem

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

### 4.6 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. Derhalve 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 Aurobindo (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/ orgaanclassen	Vaak $\geq 1/10$ tot $< 1/10$	Soms $\geq 1/1000$ tot $< 1/100$	Zelden $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$	Zeer zelden $< 1/10.000$	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties			
<b>Bloed- en</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie	Hemolytische anemie	

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001		 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information		
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>		Rev.nr. 2007      Pag. 14 van 22

<b>lymfestelselaandoeningen</b>			Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	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,		Hypoglykemische coma (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen</b>		Psychomotorische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/- gedachten of zelfmoordpogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (potentieel leidend tot suïcidale ideeën/ gedachten of suïcidepogingen en suïcide (zie rubriek 4.4)	Manie, incl. hypomanie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (incl. status epilepticus zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4).
<b>Oogaandoeningen</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>			Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor		
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie		Ventriculaire aritmie, en torsades de pointes (voor- namelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-ver- lenging), verlengd ECG QT (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
<b>Bloedvataandoeningen</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	Misselijkheid/ Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en	Antibiotica geassocieerde colitis (zeer zelden)	Pancreatitis	



<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 15 van 22

		buik Dyspepsie Flatulentie	levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)		
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubinewaarde	Verminderde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acute, gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), Drug Reaction met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en - spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<b>Nier- en urine-wegaandoeningen</b>		Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nephritis		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats stoornissen</b>		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde Alkalische fosfatase in bloed	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, 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).

#### Pediatrie patiënten

De hierboven vermelde incidentie van artropathie (artralgie, artritis) 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 16 van 22

## 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, verminderde nier- en leverfunctie evenals kristalurie en hematurie. Omkeerbare niertoxiciteit is gemeld.

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, bijvoorbeeld maaglediging gevolgd door medische koolstof, 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 dienen goed te worden gehydrateerd. Calcium of magnesium bevattende antacida kunnen in theorie de absorptie van ciprofloxacin verminderen bij overdoses. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

In het geval van een overdosis dient een symptomatische behandeling te worden uitgevoerd. ECG-bewaking dient te worden ondernomen vanwege de mogelijkheid van QT-interval verlenging.

## 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.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie :


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 fluorochinolonen 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 efflux pomp 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 efflux mechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin. Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

#### Spectrum van antibacteriële werking:

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 17 van 22

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

EUCAST aanbevelingen


<b>Micro-organismen</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.1	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> en <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 houden met soorten*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

- 1 *Staphylococcus* spp. - breekpunten voor ciprofloxacin 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 soort-specifiek 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 ciprofloxacin (zie rubriek 4.4 voor *Streptococcus* species)

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

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 18 van 22

<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)
<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> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</b>
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe micro-organismen Behalve zoals hierboven beschreven
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* 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 <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.

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 19 van 22

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 orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacin-tabletten 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 leiden 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 serumconcentratietijd 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 (epitheelvloeistof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidine blaarvloeistof) 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.

Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)		
	Orale toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	44.7	25.0
Metabolieten (M1-M4)	11.3	7.5

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 20 van 22

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 verminderde 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.

#### Pediatrie patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrie 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 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 pediatrie 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 gyaseremmers.

#### Articulair verdraagbaarheid:

Zoals voor andere gyaseremmers 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 die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.


## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *Tabletkern:*

Microkristallijne cellulose



<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> RVG 115998_116000_116001	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 21 van 22

Natrium zetmeel glycollaat (Type A)  
Povidon (K 30)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

*Filmomhulling:*

Hypromellose  
Titanium dioxide (E 171)  
Macrogol 400

**6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

**6.3 Houdbaarheid**

4 jaar

**6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Ciprofloxacin Aurobindo filmomhulde tabletten zijn beschikbaar in PVC/PVdC-Aluminum folie blisterverpakkingen.

Verpakkingsgroottes: 1, 8, 10, 14, 16, 20, 50 en 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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


Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Aurobindo Pharma B.V.  
Baarnsche Dijk 1  
3741 LN Baarn

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

RVG 115998 Ciprofloxacin Aurobindo 250 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 116000 Ciprofloxacin Aurobindo 500 mg, filmomhulde tabletten  
RVG 116001 Ciprofloxacin Aurobindo 750 mg, filmomhulde tabletten

<b>Ciprofloxacin Aurobindo 250, 500 en 750 mg, filmomhulde tabletten</b> <b>RVG 115998_116000_116001</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2007      Pag. 22 van 22

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2015

Datum van laatste verlenging: 17 juni 2020

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 5 augustus 2020