

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Altan 2 mg/ml oplossing voor infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 200 mg ciprofloxacin (als ciprofloxacinelactaat).

Elke zak met 200 ml oplossing voor infusie bevat 400 mg ciprofloxacin (als ciprofloxacinelactaat).

#### Hulpstof met bekend effect

Elke zak met 100 ml oplossing voor infusie bevat 5 g glucosemonohydraat.

Elke zak met 200 ml oplossing voor infusie bevat 10 g glucosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere en kleurloze oplossing voor infusie.

pH: 3,9-4,6

Osmolaliteit: 260-315 mOsmol/kg

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Altan 2 mg/ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Alvorens te starten met een therapie dient vooral aandacht geschonken te worden aan beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

De officiële richtlijnen voor het verantwoorde gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht worden genomen.

#### Volwassenen

- Infecties van de onderste luchtwegen veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën:
  - exacerbatie 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 die infecties.
  - bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
  - pneumonie
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, met name als die wordt veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën

- Urineweginfecties:
  - Acute pyelonefritis
  - Gecompliceerde pyelonefritis
  - Bacteriële prostatitis
- Infecties van de geslachtsorganen:
  - Epididymo-orchitis, met inbegrip van gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
  - Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (*bekkenontsteking*), met inbegrip van gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infecties van het maag-darmkanaal (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van de botten en gewrichten
- Inhalatie-antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacine kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

#### Kinderen en adolescenten

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

Ciprofloxacine kan ook worden gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties bij kinderen en adolescenten wanneer die noodzakelijk wordt geacht.

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

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

### Dosering

De dosering wordt bepaald 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.

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

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

Bij ernstige gevallen of als de patiënt geen tabletten kan inslikken (bijvoorbeeld patiënten die enterale voeding krijgen), wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneus ciprofloxacine te starten totdat kan worden overgeschakeld op orale toediening.

Een behandeling van infecties als gevolg van bepaalde bacteriën (bijvoorbeeld *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* of *Staphylococci*) vereist mogelijk hogere doses ciprofloxacine en gelijktijdige toediening met andere geschikte antibacteriële middelen.

Een behandeling van sommige infecties (bijvoorbeeld *bekkenontsteking*, intra-abdominale infecties, infecties bij patiënten met neutropenie, en infecties van botten en gewrichten) vereist mogelijk gelijktijdige toediening van andere geschikte antibacteriële middelen, afhankelijk van de betrokken pathogenen.

### Volwassenen

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (met inbegrip van zo snel mogelijk overschakelen op een orale behandeling)
Infecties van de onderste luchtwegen		400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	7 tot 14 dagen
Infecties van de bovenste luchtwegen	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	400 mg driemaal daags	28 dagen, tot 3 maanden
Urineweginfecties	Acute en gecompliceerde pyelonefritis	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen)
	Bacteriële prostatitis	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	2 tot 4 weken (acuut)
Infecties van het genitale stelsel	Epididymo-orchitis en bekkenontsteking met inbegrip van gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	Ten minste 14 dagen
Infecties van het maag-darmkanaal en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	400 mg tweemaal daags	1 dag
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg tweemaal daags	5 dagen

	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg tweemaal daags	3 dagen
	Tyfuskoorts	400 mg tweemaal daags	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van gramnegatieve bacteriën	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	5 tot 14 dagen
	Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door gramnegatieve bacteriën	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	7 tot 14 dagen
	Infecties van botten en gewrichten	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	Max. 3 maanden
	Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin dient gelijktijdig te worden toegediend met één of meer geschikte antibacteriële middelen in overeenstemming met de officiële richtlijnen	400 mg tweemaal daags tot 400 mg driemaal daags	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet
	Inhalatie-antrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die parenteraal behandeld moeten worden Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	400 mg tweemaal daags	60 dagen na de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

#### Pediatrische patiënten

<b>Indicaties</b>	<b>Dagelijkse dosis in mg</b>	<b>Totale behandelingsduur (met inbegrip van zo snel mogelijk overschakelen op orale behandeling)</b>
Broncho-pulmonale infecties door <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patiënten met cystische fibrose	10 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags, met een maximum van 400 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	6 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags tot 10 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags, met een maximum van 400 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatie-antrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die parenteraal behandeld moeten worden Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht tot 15 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags, met een maximum van 400 mg per dosis.	60 dagen na de bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	10 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags, met een maximum van 400 mg per dosis.	In overeenstemming met het type infectie

#### Oudere patiënten

Oudere patiënten moeten een dosis krijgen die geselecteerd is in overeenstemming met de ernst van de infectie en de creatinineklaring van de patiënt.

## Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdoses voor patiënten met nierinsufficiëntie:

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

Voor patiënten met leverinsufficiëntie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met nier- en/of leverinsufficiëntie is niet onderzocht.

### Wijze van toediening

Ciprofloxacin moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Het mag niet worden gebruikt als het troebel is.

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

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

De infusieoplossing kan rechtstreeks met een infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 fluoroquinolonen 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

Monotherapie met ciprofloxacin is niet geschikt voor de behandeling van ernstige infecties en infecties die mogelijk het gevolg zijn van grampositieve of anaerobe pathogenen. Bij dergelijke infecties moet ciprofloxacin gelijktijdig met andere geschikte antibacteriële middelen toegediend worden.

#### Streptokokkeninfecties (met inbegrip van *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin wordt niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties vanwege een ontoereikende werkzaamheid.

#### Infecties van het genitale stelsel

Epididymo-orchitis en *bekkenontsteking* kunnen worden veroorzaakt door isolaten van *Neisseria gonorrhoeae* die resistent zijn tegen fluorochinolonen. Ciprofloxacin dient uitsluitend te worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacineresistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Als na een behandeling van 3 dagen geen klinische verbetering is bereikt, moet de behandeling opnieuw worden geëvalueerd.

#### Intra-abdominale infecties

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

#### Reizigersdiarree

Bij de keuze van ciprofloxacin dient rekening te worden gehouden met informatie over resistentie tegen ciprofloxacin bij relevante pathogenen in de bezochte landen.

#### Infecties van de botten en gewrichten

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

#### Inhalatie-antrax

Gebruik bij de mens is gebaseerd op *in vitro* gegevens van gevoeligheid en op experimentele gegevens van dieren in combinatie met beperkte gegevens van de mens. Behandelende artsen dienen de nationale en/of internationale consensusdocumenten te raadplegen met betrekking tot de behandeling van antrax.

#### Kinderen en adolescenten

Het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten dient plaats te vinden in overeenstemming met de beschikbare officiële richtlijnen. Een behandeling met ciprofloxacin mag uitsluitend worden ingesteld door artsen die ervaring hebben in de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten.

Ciprofloxacin blijkt artropathie te veroorzaken bij belaste gewrichten van onvolgroeide dieren. Veiligheidsgegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek naar gebruik van ciprofloxacin bij kinderen (ciprofloxacin: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkende middelen: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; spreiding van de leeftijd = 1 tot 17 jaar) onthulden een incidentie van 7,2% en 4,6% van vermoede geneesmiddelgerelateerde artropathie (waargenomen op basis van gewrichtsgerelateerde klinische tekenen en symptomen) tegen dag +42. Bij de opvolging na 1 jaar was de incidentie van geneesmiddelgerelateerde artropathie respectievelijk 9,0% en 5,7%. De stijging van gevallen van vermoede 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 ongewenste voorvallen kunnen optreden die verband houden met de gewrichten en/of het omringende weefsel (zie rubriek 4.8).

#### Bronchopulmonaire infecties bij cystische fibrose

Er is klinisch onderzoek uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 5-17 jaar. Beperkte ervaring is beschikbaar over behandeling van kinderen tussen 1 en 5 jaar oud.

### Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis

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

### Andere specifieke ernstige infecties

In overeenstemming met officiële richtlijnen kan het gebruik van ciprofloxacin voor de behandeling van andere ernstige infecties gerechtvaardigd zijn nadat de voordelen zorgvuldig zijn afgewogen tegen de risico's, wanneer andere behandelingen niet kunnen worden gebruikt of wanneer conventionele therapie niet heeft gewerkt en wanneer de microbiologische gegevens dit rechtvaardigen.

Het gebruik van ciprofloxacin voor andere specifieke ernstige infecties dan die hierboven worden vermeld, is niet geëvalueerd in klinisch onderzoek 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 optreden na een enkele dosis (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet ciprofloxacin worden gestaakt en is een geschikte medische behandeling vereist (behandeling voor shock).

### Tendinitis en peesruptuur

Doorgaans mag ciprofloxacin niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening die verband houdt met een behandeling met chinolonen. In zeer zeldzame gevallen kan nochtans 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 niet werkt of bij bacteriële resistentie, waarbij de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacin mogelijk rechtvaardigen.

Tendinitis en peesruptuur (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

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

### Patiënten met myasthenia gravis

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

### Lichtgevoeligheid

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

### Epileptische aanvallen

Van ciprofloxacin is, net zoals van andere chinolonen, bekend dat het epileptische aanvallen uitlokt of de drempel voor epileptische aanvallen verlaagt. Er zijn gevallen van status epilepticus gemeld. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die de neiging kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als zich epileptische aanvallen voordoen, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

### Psychische reacties

Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in een gedrag van zelfverwonding. Als zich dergelijke gevallen voordoen, moet ciprofloxacin worden stopgezet.

### Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorchinolonen 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 wanneer fluorchinolonen, waaronder ciprofloxacin, worden gebruikt bij patiënten van wie bekend is dat ze risicofactoren vertonen voor een verlenging van het QT-interval, zoals:

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

Oudere patiënten en vrouwen zijn mogelijk gevoeliger voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer fluorchinolonen, waaronder ciprofloxacin, worden gebruikt bij deze populaties (zie rubriek 4.2, 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 alle diabetische patiënten.

### Maag-darmkanaal

Het optreden van hevige en aanhoudende diarree tijdens of na een behandeling (met inbegrip van enkele weken na een behandeling) kan duiden op colitis als gevolg van een antibioticum (dit is levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) die onmiddellijk behandeld moet worden (zie rubriek 4.8).

In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin onmiddellijk worden stopgezet en een geschikte behandeling ingesteld. In deze situatie zijn antiperistaltica gecontra-indiceerd.



### Nieren en urinewegen

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

### Nierinsufficiëntie

Aangezien ciprofloxacin in grote mate in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden via de nieren, moet de dosis worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie, zoals beschreven in rubriek 4.2, om een toename van geneesmiddelbijwerkingen als gevolg van accumulatie van ciprofloxacin te voorkomen.

### Lever en galwegen

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld met 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.

### Gezichtsstoornissen

Als het gezichtsvermogen verstoord is of effecten op de ogen worden ondervonden, moet onmiddellijk een oogarts worden geraadpleegd.

### Glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie

Bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenasedeficiëntie zijn met ciprofloxacin hemolytische reacties gemeld. Ciprofloxacin moet worden vermeden bij deze patiënten, tenzij het mogelijke voordeel blijkt op te wegen tegen het mogelijke risico. In dit geval moet het mogelijke optreden van hemolyse worden gemonitord.

### Resistentie

Tijdens of na een behandelingskuur met ciprofloxacin zijn mogelijk bacteriën, die resistentie vertonen tegen ciprofloxacin, geïsoleerd, met of zonder een klinisch duidelijke superinfectie. Er kan met name een risico zijn op selectie voor ciprofloxacinresistente bacteriën tijdens langdurige behandeling en bij behandeling van nosocomiale infecties en/of infecties die worden veroorzaakt door *Staphylococcus*- en *Pseudomonas*-species.

### Cytochroom P450

Ciprofloxacin heeft een remmend effect op CYP1A2 en kan bijgevolg leiden tot een verhoogde serumconcentratie van gelijktijdig toegediende middelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bijvoorbeeld theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Daarom moeten patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacin innemen nauwlettend gemonitord worden voor klinische tekenen van een overdosering. Een bepaling van de serumconcentraties (bijvoorbeeld theofylline) kan noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd.

### Methotrexaat

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

### Interactie met tests

De *in vitro* werking van ciprofloxacin tegen *Mycobacterium tuberculosis* zou kunnen leiden tot vals negatieve bacteriologische testresultaten bij monsters afgenomen bij patiënten die op dat moment ciprofloxacin nemen.

#### Reactie op de plaats van injectie

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

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

In epidemiologische studies wordt melding gemaakt van een verhoogd risico op aorta-aneurysma en aorta dissectie met name bij oudere patiënten, en van aortaklep- en mitralisklepregurgitatie na inname van fluorochinolonen. Er zijn gevallen gemeld van aorta-aneurysma en aortadissectie, soms gecompliceerd door scheuringen (waaronder fatale), en van regurgitatie/incompetentie van een van de hartkleppen bij patiënten die fluorochinolonen toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

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 aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

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

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

Patiënten 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.

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.

#### **Sucrose**

Dit geneesmiddel bevat 0,05 g glucose per ml oplossing voor infusie. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met diabetes mellitus.

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

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

Net zoals andere fluorochinolonen moet ciprofloxacine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld antiaritmica van klasse IA en III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

### Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

#### Probenecide

Probenecide heeft een invloed op de uitscheiding van ciprofloxacin via de nieren. De gelijktijdige toediening van probenecide en ciprofloxacin leidt tot een verhoging van de serumconcentraties van ciprofloxacin.

#### Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin (oraal), wat ertoe leidt dat de maximale plasmaconcentraties sneller worden bereikt. Er is geen effect waargenomen op de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin.

#### Omeprazol

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

### Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

#### 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 tizanidineconcentratie in serum (stijging  $C_{max}$ : 7-voudig, spreiding: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, spreiding: 6- tot 24-voudig) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde tizanidineconcentratie in serum wordt in verband gebracht met een versterkt hypotensief en sederend effect.

#### Methotrexaat

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

#### Theofylline

De gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en theofylline kan tot een ongewenste stijging van de serumconcentratie van theofylline leiden. Dit kan leiden tot bijwerkingen als gevolg van theofylline, die in zeldzame gevallen levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens het gecombineerde gebruik moeten de serumconcentraties van theofylline worden gecontroleerd en moet de dosis theofylline zo nodig worden verlaagd (zie rubriek 4.4).

#### Andere xanthinederivaten

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

#### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en fenytoïne kan leiden tot verhoogde of verlaagde serumspiegels van fenytoïne, waardoor het aanbevolen is om de geneesmiddelspiegels te controleren.

#### Ciclosporine

Een tijdelijke stijging van de concentratie van serumcreatinine is waargenomen wanneer ciprofloxacin en geneesmiddelen die ciclosporine bevatten, gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het noodzakelijk om de concentratie van serumcreatinine bij deze patiënten regelmatig (tweemaal per week) te controleren.

### Vitamine K-antagonisten

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan het antistollingseffect ervan versterken. Het risico kan variëren afhankelijk van de onderliggende infectie, de leeftijd en algemene toestand van de patiënt, waardoor het moeilijk is in te schatten in hoeverre ciprofloxacin bijdraagt tot een stijging van de INR (*international normalized ratio*). De INR moet regelmatig worden gemonitord tijdens en kort na gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bijvoorbeeld warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion).

### Duloxetine

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

### Ropinirol

In een klinisch onderzoek is aangetoond dat een gelijktijdig gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige remmer van het iso-enzym CYP450 1A2, tot een stijging van de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% leidt. Monitoring van bijwerkingen als gevolg van ropinirol en een dosisaanpassing, indien nodig, worden aanbevolen tijdens en kort na gelijktijdige toediening met ciprofloxacin.

### Lidocaïne

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

### Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen was de serumconcentratie van clozapine en N-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Een klinische opvolging en een aanpassing van de dosering van clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na gelijktijdige toediening met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

### Sildenafil

Na een orale dosis van 50 mg die gelijktijdig met 500 mg ciprofloxacin werd gegeven aan gezonde proefpersonen, waren de  $C_{max}$  en AUC van sildenafil ongeveer verdubbeld. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer ciprofloxacin gelijktijdig wordt voorgeschreven met sildenafil, waarbij rekening moet worden gehouden met de risico's en de voordelen.

### Agomelatine

In klinisch onderzoek is aangetoond dat fluvoxamine, een sterke remmer van het iso-enzym CYP450 1A2, een uitgesproken remmend effect heeft op het metabolisme van agomelatine, wat leidt tot 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 CYP450 1A2, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening ('Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

### Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan leiden tot een stijging van de bloedwaarden van zolpidem; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

De gegevens die beschikbaar zijn over toediening van ciprofloxacin aan zwangere vrouwen duiden erop dat ciprofloxacin niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Bij jonge en prenatale dieren die werden blootgesteld aan chinolonen, zijn effecten op onvolgroeid kraakbeen waargenomen, waardoor niet kan worden uitgesloten dat het geneesmiddel schade zou kunnen toebrengen aan het gewrichtskraakbeen bij het menselijke onvolgroeide organisme of bij de foetus (zie rubriek 5.3).

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

### Borstvoeding

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Vanwege het mogelijke risico op gewrichtsbeschadiging mag ciprofloxacin niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

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

Als gevolg van zijn neurologische effecten kan ciprofloxacin invloed hebben op de reactietijd. Bijgevolg kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen, verminderd zijn.

## 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn nausea, diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, huiduitslag, en reacties op de plaats van injectie en infusie.

Bijwerkingen afgeleid uit klinisch onderzoek en postmarketingbewaking met Ciprofloxacin Altan (orale, intraveneuze en sequentiële therapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie houdt rekening met gegevens van zowel orale als intraveneuze toediening van ciprofloxacin.

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100, < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1.000, < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000, < 1/1.000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties			
<b>Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmerg-depressie (levensbedreigend)	
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>			Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock	

				(levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte-achtige reactie	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>		Anorexie	Hypoglykemie Hyperglykemie		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4).
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
<b>Psychische stoornissen**</b>		Psychomotorische hyperactiviteit/agitatie	Verwarring en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk toenemend tot zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en gelukte zelfmoord)  Hallucinatie	Psychotische reacties (mogelijk toenemend tot zelfmoordgedachten of zelfmoordpogingen en gelukte zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, hypomanie
<b>Zenuwstelselaandoeningen**</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypo-esthesie Tremor Insulten, waaronder status epilepticus (zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornis Loopstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie	Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4)
<b>Oogaandoeningen**</b>			Visus stoornissen (bijvoorbeeld diplopie)	Visuele kleurvervormingen	
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen**</b>			Tinnitus Gehoorverlies/gehoor beschadigd		
<b>Hartaandoeningen*</b>			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voornamelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor een verlenging van het

					QT-interval), QT-interval verlengd op het ECG (zie rubriek 4.4 en 4.9).
<b>Bloedvat- aandoeningen*</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>			Dyspneu (waaronder astmatische aandoening)		
<b>Maagdarm- stelsel- aandoeningen</b>	Nausea Diarree	Braken Gastro-intestinale en abdominale pijn Dyspepsie Flatulentie	Antibioticageasso- cieerde colitis (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>		Transaminasen verhoogd Bilirubine verhoogd	Leverfunctie afgenomen Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoeligheid sreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiën Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-johnsons yndroom (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), DRESS
<b>Skeletspier- stelsel- en bindweefsel- aandoeningen**</b>		Skeletspierstelsel- pijn (bijvoorbeeld pijn in extremiteit, rugpijn, borstkaspijn) Artralgie	Myalgie Artritis Toegenomen spiertonus en spierkramp	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (voornamelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<b>Nier- en urineweg- aandoeningen</b>		Nierfunctie verminderd	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4)		

			Tubulo-interstitiële nefritis		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b> **	Infuusplaatsreacties (alleen intraveneuze toediening)	Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
<b>Onderzoeken</b>		Alkalische fosfatase in het bloed verhoogd	Protrombine-spiegel abnormaal Amylase verhoogd		Internationale genormaliseerde ratio verhoogd (bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten)

\* 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).

\*\* Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratieverlies, en vermindering van gehoor, 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).

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

Vaak	Braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, huiduitslag
Soms	Trombocytopenie, trombocytose, verwarring en desoriëntatie, hallucinaties, paresthesie en dysesthesie, insulten, vertigo, visuele stoornissen, gehoorverlies, tachycardie, vasodilatatie, hypotensie, leverfunctie tijdelijk afgenomen, cholestatische icterus, nierfalen, oedeem
Zelden	Pancytopenie, beenmergdepressie, anafylactische shock, psychotische reacties, migraine, reukzenuwstoornissen, gehoor beschadigd, vasculitis, pancreatitis, levernecrose, petechiën, peesruptuur.

#### 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. 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).



## 4.9 Overdosering

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

Symptomen bij overdosering bestaan uit duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwarring, buikklachten, nier- en leverinsufficiëntie evenals kristalurie en hematurie. Een omkeerbare niertoxiciteit is gemeld.

Behalve gebruikelijke spoedeisende maatregelen wordt aanbevolen om de nierfunctie te monitoren, met inbegrip van de pH van de urine, en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden.

Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd. In geval van overdosering, moet een symptomatische behandeling worden ingesteld. ECG-monitoring moet plaatsvinden, omdat verlenging van het QT-interval mogelijk is.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen; ATC-code: J01MA02

#### Werkingsmechanisme:

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

#### Farmacokinetische/farmacodynamische relatie:

De werkzaamheid is voornamelijk afhankelijk van het verband tussen de maximale serumconcentratie ( $C_{max}$ ) en de minimale inhibitorische concentratie (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 worden verworven met een stapsgewijs proces van beoogde plaatsmutaties bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De verkregen mate van kruisresistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorochinolonen is variabel. Enkelvoudige mutaties leiden mogelijk niet tot klinische resistentie, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen vele of alle werkzame stoffen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij de werkzame stof via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen.

Dit hangt af van de fysico-chemische eigenschappen van de diverse werkzame stoffen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elke werkzame stof. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in klinische isolaten waargenomen.

Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Door plasmide gemedieerde resistentie die gecodeerd wordt 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*

<b>Micro-organismen</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriën</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	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
Niet aan species gerelateerde breekpunten*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

\* Niet aan species gerelateerde breekpunten zijn voornamelijk bepaald op basis van PK/PD-gegevens en houden geen verband met MIC-distributies van specifieke species. Ze dienen uitsluitend voor species die geen species-specifiek breekpunt hebben gekregen en niet voor die species waar een gevoeligheidstest niet aanbevolen is.

De prevalentie van verworven resistentie kan geografisch en met de tijd variëren voor bepaalde species, en lokale informatie over resistentie is wenselijk, vooral bij de behandeling van ernstige infecties. Wanneer de lokale prevalentie van resistentie van dien aard is dat het nut van het middel bij ten minste een aantal soorten infecties twijfelachtig is, moet indien nodig deskundig advies ingewonnen worden.

Groeperingen van relevante species in overeenstemming met de gevoeligheid van ciprofloxacine (voor *Streptococcus*-species, zie rubriek 4.4).

<b>ALGEMEEN GEVOELIGE SPECIES</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>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)

<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<b>SPECIES WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN ZIJN</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>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> Met uitzondering van die welke hierboven worden vermeld
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
* Klinische werkzaamheid is aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties. + Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in een of meerdere EU-landen. (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verworven resistentiemechanisme. (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren uitgevoerd met betrekking tot infecties als gevolg van 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 eruit bestaat om het aantal sporen in het organisme onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij proefpersonen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> gevoeligheid en op experimentele gegevens van dieren in combinatie met beperkte gegevens van de mens. Voor volwassenen die gedurende twee maanden met oraal ciprofloxacine bij een dosis van 500 mg tweemaal daags worden behandeld, wordt deze behandeling als even doeltreffend beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts dient de nationale of internationale consensusdocumenten te raadplegen met betrekking tot de behandeling van antrax.

(2): Methicillineresistente *S. aureus* brengt zeer vaak coresistentie tegen fluorochinolonen tot expressie. Het resistentiepercentage tegen methicilline bedraagt ongeveer 20-50% voor alle stafylokokkensoorten en is doorgaans hoger bij nosocomiale isolaten.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Na een intraveneuze infusie van ciprofloxacin werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het einde van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediend ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

De vergelijking van de farmacokinetische parameters voor een intraveneus dosisschema van tweemaal en driemaal daags duidde niet op geneesmiddelaccumulatie voor ciprofloxacin of zijn metabolieten.

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

Met betrekking tot de AUC was een intraveneuze infusie van 400 mg ciprofloxacin elke 12 uur toegediend over een periode van 60 minuten bio-equivalent met een orale dosis van 500 mg elke 12 uur.

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

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

### Distributie

De 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), de sinussen, ontstoken laesies (cantharidineblaarvloeistof) en het urogenitale stelsel (urine, prostaat, endometrium), waar totale concentraties worden bereikt die deze van de plasmaconcentraties overschrijden.

### Biotransformatie

Van vier metabolieten zijn lage concentraties gemeld. Ze zijn geïdentificeerd als: desethyleenciprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) en formylciprofloxacin (M4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking, maar dan in mindere mate dan de oorspronkelijke stof.

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

### Eliminatie

Ciprofloxacin wordt grotendeels in ongewijzigde vorm uitgescheiden via zowel de nieren als, in mindere mate, de feces.

Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)		
	Intraveneuze toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2

Metabolieten (M1-M4)	9,5	2,6
----------------------	-----	-----

De renale klaring ligt tussen 180 en 300 ml/kg/u en de totale lichaamsklaring ligt tussen 480 en 600 ml/kg/u. Ciprofloxacin ondergaat zowel glomerulaire filtratie als tubulaire secretie. Ernstige nierinsufficiëntie leidt tot langere halfwaardetijden van ciprofloxacin tot 12 uur. De niet-renale klaring van ciprofloxacin is voornamelijk 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

Er zijn beperkte farmacokinetische gegevens over pediatriese patiënten.

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

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

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

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

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

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniteit/fotocarcinogeniteit duiden op een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect van ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren.

Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyaseremmers.

Verdraagbaarheid door het kraakbeen:

Zoals voor andere gyaseremmers is gemeld, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan zwaar belaste 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. Onderzoek met volwassen dieren (rat, hond) duidde niet op tekenen van kraakbeenlaesies. In een onderzoek met jonge beaglehonden veroorzaakte ciprofloxacin na een behandeling van twee weken bij therapeutische doses ernstige wijzigingen in het kraakbeen, die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glucosemonohydraat, melkzuur, zoutzuur en water voor injectie.

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen/geneesmiddelen bevestigd is, moet de infusieoplossing altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bijvoorbeeld precipitatie, troebelheid en verkleuring. Onverenigbaarheid treedt op met alle infusieoplossingen/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossingen (bijvoorbeeld penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de ciprofloxacin-oplossingen: 3,9-4,6).

## **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

Het product moet onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaarperiodes en -condities bij gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen die normaal niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C zijn, tenzij er reconstitutie/verduunning heeft plaatsgevonden bij gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Weggooiën als u afwijkingen opmerkt aan de verpakking of in de vloeistof in die verpakking. Zie ook rubriek 6.6.

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

Flexibele zakken van zowel PVC als niet-PVC met 100 ml en 200 ml oplossing voor infusie. Een ziekenhuisverpakking met 50 zakken van 100 ml en een ziekenhuisverpakking met 20 zakken van 200 ml.

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

Aangezien ciprofloxacin gevoelig is voor licht, mag de buitenverpakking van de zak pas vlak vóór toediening worden verwijderd.

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

Ciprofloxacin, oplossing voor infusie is verenigbaar met 0,9%-fysiologische zoutoplossing, Ringer-lactaatoplossing, 5%- en 10%-glucoseoplossingen, en 10%-fructoseoplossing.

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

ALTAN Pharma Ltd.  
The Lennox Building, 50 South Richmond street  
Dublin 2, D02FK02  
Ierland

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

RVG 122294

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 juni 2019

Datum van laatste verlenging: 27 februari 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 6 maart 2025