

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml, oplossing voor infusie.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

100 ml glazen flacon:

1 ml oplossing voor infusie bevat:

Ciprofloxacin lactaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin. Elke injectieflacon met een inhoud van 100 ml bevat 200 mg ciprofloxacin.

200 ml plastic zak:

1 ml oplossing voor infusie bevat:

Ciprofloxacin lactaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin. Elke injectiezak met een inhoud van 200 ml bevat 400 mg ciprofloxacin.

Hulpstof met bekend effect: 15.4 mmol (354 mg) natrium per 100 ml oplossing voor infusie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze tot licht gele oplossing.

pH van de oplossing: 3.9 - 4.5.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

#### Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën (zie rubriek 4.4):
  - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden  
Bij exacerbaties van chronisch obstructief longlijden mag Ciprofloxacin Hikma uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
  - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
  - pneumonie

- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën.
- Acute pyelonefritis
- Bacteriële prostatitis
- Infecties van de geslachtsorganen
  - epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelig *Neisseria gonorrhoeae*
  - ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelig *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Gecompliceerde infecties van huid en huidstructuren/Gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

#### Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis
- Inhalatieantrax (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 / ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

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

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

### Dosering

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch

aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

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

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

Bij de behandeling van sommige infecties (bijvoorbeeld ontstekingen in het kleine bekken 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 duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Lagere luchtweginfecties		400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
Oorontstekingen	Chronische purulente otitis media	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	400 mg 3 dd	28 dagen tot 3 maanden
Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)	Acute pyelonefritis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen)
	Bacteriële prostatitis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	2-4 weken (acuut)
Infecties van de geslachtsorganen	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	ten minste 14 dagen
Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en em-	400 mg 2 dd	1 dag

	pirische behandeling van ernstige reizigersdiarree		
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg 2 dd	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 dd	3 dagen
	Tyfuskoorts	400 mg 2 dd	7 dag
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gram-negatieve bacteriën	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	5-14 dagen
Gecompliceerde infecties van huid en huidstructuren/Gecompliceerde infecties van huid en weke delen		400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
Infecties van botten en gewrichten		400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	max. 3 maanden
Behandeling van neutropenische patiënten met koorts  Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend		400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.		400 mg 2 dd	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

### Pediatrische patiënten

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg	Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Bronchopulmonale infecties als gevolg van <i>Pseudomonas aeruginosa</i> bij patiënten met cystische fibrose	10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	6 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd tot 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 21 dagen

Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd en maximaal 400 mg per dosis.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd. en maximaal 400 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

#### *Oudere patiënten*

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

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

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

<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 - 168	200-400 mg om de 12 uur
< 30	> 169	200-400 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur

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

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

#### Wijze van toediening

Ciprofloxacine Hikma moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Deze mag niet worden gebruikt als deze troebel is.

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

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

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

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere chinolonen of voor één van de hulpstoffen opgesomd in rubriek 6.1.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine 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 ciprofloxacine worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacine 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

Ciprofloxacine 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 ciprofloxacine met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

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

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

##### Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Voor epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken moet ciprofloxacine alleen worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine) tenzij ciprofloxacine-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Indien niet binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling klinische verbetering is bereikt, moet de therapie worden heroverwogen.

##### Urineweginfecties

Resistentie tegen fluorochinolonen van *Escherichia coli* – het meest voorkomende pathogeen betrokken bij urineweginfecties – verschilt binnen de Europese Unie. Voorschrijvers wordt aangeraden rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *Escherichia coli* tegen fluorochinolonen.

##### Intra-abdominale infecties

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

##### Reizigersdiarree

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

##### Infecties van botten en gewrichten

Ciprofloxacine 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 anthrax raadplegen.

#### Pediatrische patiënten

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

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

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

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

#### Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

#### Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacin moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

#### Andere specifieke ernstige infecties

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

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

#### Overgevoeligheid

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

#### Tendinitis en peesruptuur

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

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

#### Myasthenia gravis

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

#### Lichtgevoeligheid

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

#### Centraal zenuwstelsel

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 aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordneigingen/-gedachten die culminereren in zelfmoordpogingen of zelfmoord. Als zulke gevallen zich voordoen, moet ciprofloxacin worden stopgezet.

#### 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 is geboden bij het gebruik van fluorochinolonen, inclusief ciprofloxacin, bij patiënten met bekende

risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

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

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluorochinolonen, inclusief ciprofloxacin, in deze populaties.

(Zie rubriek 4.2 'Ouderen', rubriek 4.5, 4.8 en 4.9)

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

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

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

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

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

Patiënten 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.

### Dysglykemie

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

### Maagdarmstelsel

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

### Nieren en urinewegen

Er is melding gemaakt van kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacine (zie rubriek 4.8).

Patiënten die ciprofloxacine krijgen, moeten goed gehydrateerd zijn en een overmatige alkaliniteit van de urine moet worden vermeden.

### Verminderde nierfunctie

Omdat ciprofloxacine grotendeels onveranderd via renale route wordt uitgescheiden, is aanpassing van de dosis vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie zoals beschreven in rubriek 4.2 om een toename van bijwerkingen als gevolg van accumulatie van ciprofloxacine te voorkomen.

### Lever-/galstelsel

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

### Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

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

### Resistentie

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

### Cytochroom P450

Ciprofloxacine 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 ciprofloxacine en tizanidine is gecontra-indiceerd. Daarom moet er bij patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacine innemen heel goed gelet

worden op klinische tekenen van een overdosering en kan bepaling van de serumspiegels, (bijvoorbeeld van theofylline), noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

#### Methotrexaat

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

#### Interactie met onderzoeksresultaten

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

#### Reactie op de plaats van injectie

Er zijn lokale reacties op de plaats van toediening gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van ciprofloxacin. 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.

#### NaCl-belasting

Bij patiënten bij wie de inname van natrium een medisch probleem vormt (patiënten met congestief hartfalen, nierfalen, nefrotisch syndroom, enz.), moet met de bijkomende natriumbelasting rekening worden gehouden (voor het natriumchloridegehalte, zie rubriek 2).

#### Gezichtsstoornissen

Als het gezichtsvermogen wordt aangetast of als enig effect op de ogen wordt waargenomen moet onmiddellijk een oogspecialist worden geconsulteerd.

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

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

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

Evenals andere fluoroquinolonen moet Ciprofloxacin met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten die geneesmiddelen krijgen, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

##### 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.

#### **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, bereik: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, bereik: 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 een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en een verhoogd risico van toxische reacties als gevolg van methotrexaat. Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

### Theofylline

Gelijktijdig 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 zeer zeldzame gevallen levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens gelijktijdig gebruik moet de serumspiegel van theofylline worden gecontroleerd en moet de dosis theofylline zo nodig verminderd worden (zie rubriek 4.4).

### Andere xanthinederivaten

Bij gelijktijdig toediening van Ciprofloxacin Hikma met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) zijn verhoogde serumspiegels van deze xanthinederivaten gemeld.

### Fenytoïne

Gelijktijdig 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 voorbijgaande stijging van de concentratie van serum creatinine werd waargenomen wanneer ciprofloxacin en cyclosporine bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het noodzakelijk om regelmatig (twee keer per week) de serum creatinine concentratie bij deze patiënten te controleren.

### Vitamine K antagonist

Gelijktijdig toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan de anticoagulerende effecten vergroten. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt, zodat de bijdrage van ciprofloxacin aan de toename van de INR (internationaal genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. De INR moet regelmatig worden gecontroleerd tijdens en kort na toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bijv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion).

### Duloxetine

In klinische studies werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine met sterke remmers van het 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 vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdig toediening (zie rubriek 4.4).

### Ropinirol

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

### Lidocaïne

Bij gezonde personen werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van lidocaïne-bevattende geneesmiddelen met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel lidocaïne behandeling goed werd verdragen, kan bij gelijktijdige toediening een mogelijke interactie met ciprofloxacin optreden, die gepaard gaan 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 toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

#### Sildenafil

$C_{max}$  en AUC van sildenafil waren ongeveer tweevoudig verhoogd bij gezonde proefpersonen na een orale dosis van 50 mg gelijktijdig gegeven met 500 mg ciprofloxacin. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van ciprofloxacin gelijktijdig met sildenafil, rekening houdend met de risico's en de voordelen.

#### Agomelatine

In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine, als een sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym remt sterk het metabolisme van agomelatine resulteert 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 ('cytochroom P450' in paragraaf 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

#### Zolpidem

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

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

#### Zwangerschap

De gegevens die beschikbaar zijn over de toediening van ciprofloxacin aan zwangere vrouwen duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van ciprofloxacin. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten als gevolg van reproductietoxiciteit. Bij juveniele en prenatale dieren die zijn blootgesteld aan chinolonen zijn effecten op het onrijpe kraakbeen waargenomen.

Daarom kan niet worden uitgesloten dat het geneesmiddel schade kan veroorzaken aan het kraakbeen van de gewrichten bij het menselijke onvolgroeide organisme/de foetus(zie rubriek 5.3).

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

#### Lactatie

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 ciprofloxacine, invloed hebben op de reactietijd. Daardoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld zijn misselijkheid en diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag en reacties op de plaats van injectie en infusie. Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacine Hikma (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van de data van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacine.

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1.000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties			
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend)	
<b>Immuun- systeem- aandoeningen</b>			Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie	
<b>Endocriene aandoeningen</b>					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SI- ADH)

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1.000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</b>		Afgenomen eetlust	Hyperglyke- mie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglyke- misch coma (zie rubriek 4.4)
<b>Psychische stoornissen*</b>		Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uit- lopend in zelfmoordnei- gingen/ ge- dachten of zelfmoordpo- gingen en vol- tooide zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (mo- gelijk uitlo- pend in zelfmoordnei- gingen/ ge- dachten of zelfmoordpo- gingen en vol- tooide zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, hypo- manie
<b>Zenuwstelsel- aandoenin- gen*</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoor- nissen Smaakstoor- nissen	Paresthesie en dysesthesie Hypo-esthesie Tremor Epileptische aanvallen (in- clusief status epilepti- cus zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4)
<b>Oog- aandoenin- gen*</b>			Stoornissen van het gezichtsver- mogen (bijv. Diplopie)	Afwijkingen in kleur- waarneming	
<b>Evenwichts- orgaan- en oor- aandoenin- gen*</b>			Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor		

<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1.000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Hart- aandoenin- gen**</b>			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsade de pointes (met name ge- meld bij patiën- ten met risicofactoren voor QT- verlenging), ECG QT ver- lengd (zie ru- briek 4.4 en 4.9).
<b>Bloedvat- aandoenin- gen**</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalings- stelsel-, borst- kas- en me- diastinum- aandoeningen</b>			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
<b>Maagdarm- stelsel- aandoeningen</b>	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dys- pepsie Flatulentie	Antibiotica geassocieerde colitis (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
<b>Lever- en gal- aandoeningen</b>		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarden	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
<b>Huid- en on- derhuid- aandoeningen</b>		Huiduitslag Pruritis Urtica- ria	Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei-	Acute gegene- raliseerde exanthemateu- ze pustulose (AGEP), DRESS



<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak</b> ≥ 1/100 tot < 1/10	<b>Soms</b> ≥ 1/1.000 tot < 1/100	<b>Zelden</b> ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	<b>Zeer zelden</b> < 1/10.000	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
				gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend)	
<b>Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen*</b>		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artri- tis 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 uri- neweg- aandoeningen</b>		Nierfunctie- stoornis	Nierfalen Hematurie, Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis		
<b>Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen*</b>	Reacties op de plaats van in- jectie en infu- sie (alleen bij intraveneuze toediening)	Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
<b>Onderzoeken</b>		Verhoogde alkalische fosfatase	Verhoogd amylasegehalte		Verhoogde Internationale genormaliseer- de ratio (bij patiënten die werden 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 fluoro-rochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

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

<b>Vaak</b>	Braken Tijdelijk verhoogde transaminasewaarden Uitslag
<b>Soms</b>	Trombocytopenie Trombocytose Verwardheid en desoriëntatie Hallucinaties Paresthesie en dysesthesie Epileptische aanvallen Vertigo Gezichtsstoornissen Gehoerverlies Tachycardie Vasodilatatie Hypotensie Tijdelijk gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Nierfalen Oedeem
<b>Zelden</b>	Pancytopenie Beenmergdepressie Anafylactische shock Psychotische reacties Migraine Reukzenuwstoornissen Verminderd gehoor Vasculitis Pancreatitis Levernecrose Petechiae 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).

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

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

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen bijv. ventriculair legen gevolgd door medische koolstof, wordt het aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden gehouden. Calcium of magnesium bevattende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacin verminderen bij een overdosis.

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

In het geval van overdosering moet een symptomatische behandeling worden uitgevoerd. ECG-bewaking is noodzakelijk, vanwege de mogelijkheid van QT-interval verlenging.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

#### Werkingsmechanisme

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

#### Farmacokinetisch/farmacodynamisch verband

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

#### Resistentiemechanisme

*In vitro* resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijppingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruisresistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluo-

rochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle in vitro resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacine.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

#### Spectrum van antibacteriële werking

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

#### EUCAST-aanbevelingen

<b>Micro-organismen</b>	<b>Gevoelig</b>	<b>Resistent</b>
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

<b>ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN</b>
<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> *

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

### *Ureaplasma urealitycum*

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

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

(♦) Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme.

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

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

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

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

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

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

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

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

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

## Distributie

Eiwitbinding van 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 (cantharidineblaarvloeistof) 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: desethylciprofloxacin (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.

	Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)	
	Intraveneuze toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metabolieten (M <sub>1</sub> – M <sub>4</sub> )	9,5	2,6

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

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

## Pediatrie patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

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

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

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatri-sche patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspen-sie 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 naar toxiciteit bij enkelvoudige dosis, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel of reproductietoxiciteit.

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

#### Articulaire verdraagbaarheid

Zoals voor andere gyrase-remmers gemeld, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan belaste gro-te gewrichten bij onvolgroeide dieren. De mate van schade aan het kraakbeen varieert volgens leeftijd, soort en dosis; de schade kan verminderd worden door de gewrichten te ontlasten. Uit onderzoek met volwassen dieren (rat, hond) bleek geen bewijs van kraakbeenlaesies. In een onderzoek met jonge beagle-honden veroorzaakte ciprofloxacin na een twee weken durende behandeling met therapeutische doses ernstige articulaire wijzigingen bij therapeutische doses die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Melkzuur (E 270)

Natriumchloride

Zoutzuur (E 507) voor afstelling pH

Water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen/geneesmiddelen is bevestigd, moet de op-lossing voor infusie altijd apart worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaar-heid zijn bijv. neerslag, vertroebeling en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysisch of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossingen (bijv. penicillines, heparine-oplossingen), vooral in combinatie met oplossingen die zijn ingesteld op een alkalische pH (pH van ci-profloxacin-oplossingen: 3,9 - 4,5).



### **6.3 Houdbaarheid**

Glazen injectieflacon: 3 jaar.

Plastic infusiezak: 2 jaar.

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

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De injectieflacon tot gebruik in de buitenverpakking bewaren om deze tegen licht te beschermen.

De infusiezak tot gebruik in de aluminium zak bewaren om de inhoud tegen licht te beschermen.

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

Glazen injectieflacon:

Type I of II kleurloze glazen injectieflacon met een bromobutyl of chlorobutyl rubber dop en aluminium felscapsule.

*Verpakkingsgrootten:* 100 ml flacons (200 mg ciprofloxacin) in verpakkingen van 1, 5 of 10 flacons.

Plastic zak:

De infusiezak van polypropyleen is voorzien van een spike-port.

*Verpakkingsgrootten:* 200 ml zak (400 mg ciprofloxacin) in verpakkingen van 1 of 10 zakken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

De oplossing moet voor gebruik visueel geïnspecteerd worden en alleen heldere oplossingen, zonder deeltjes mogen worden gebruikt.

De infuusvloeistof bevat geen conserveermiddelen. Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle resterende oplossing en flessen en/of zakken dienen op de juiste wijze te worden afgevoerd overeenkomstig de plaatselijke voorschriften.

Ciprofloxacin Hikma is verenigbaar met fysiologische zoutoplossing, Ringer's oplossing, Ringer's lactaat oplossing, 50 mg/ml (5) of 100 mg/ml (10%) glucose oplossing en 50 mg/ml (5%) glucose-oplossing met 2.25 mg/ml (0.225%) of 4.5 mg/ml (0.45%) zoutoplossing en 10% fructose-oplossing. Verenigbaarheid met deze oplossingen is bewezen met ciprofloxacin concentraties van 1 mg/ml. Chemische en fysische in-gebruik stabiliteit is aangetoond onmiddellijk na verdunning, na 24 uur bij 2 - 8°C en na 24 uur bij kamertemperatuur. Tenzij verenigbaarheid is bewezen, moet de oplossing voor infusie altijd apart worden toegediend. De verdunde oplossingen dienen vóór toediening visueel geïnspecteerd te worden op deeltjes en verkleuring. Alleen heldere en kleurloze oplossingen mogen worden gebruikt.

**Gebruik glazen flessen:**

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml mag via een geschikte canule direct als infuus worden ingebracht of verdund met één van de vloeistoffen uit de lijst hierboven.

**Gebruik plastic zakken:**

Verwijder de unit niet uit de buitenverpakking tot vlak voor gebruik. De buitenverpakking beschermt tegen vocht. De binnenzak waarborgt de steriliteit van het product.

Om te openen, scheurt u de buitenverpakking aan de buitenzijde vanaf de insnijding naar beneden en neemt u de infuuszak uit. Het plastic kan wat ondoorzichtig zijn door vochtabsorptie tijdens het sterilisatieproces. Dit is normaal en beïnvloedt de kwaliteit of veiligheid van de oplossing niet. De matheid zal geleidelijk verdwijnen. Na het verwijderen van de buitenverpakking, controleert u op kleine lekkages door stevig in de binnenzak te knijpen. Als een lek wordt gevonden moet u de oplossing weggooien omdat de steriliteit verloren kan zijn gegaan.

**WAARSCHUWING:** Gebruik plastic containers niet in serieverbindingen. Dergelijk gebruik kan een luchtembolie veroorzaken door restanten lucht uit de primaire container voordat toediening van de vloeistof uit de secundaire container is voltooid.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.: +351 219 608 410  
e-mail: portugalgeral@hikma.com

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

RVG 29032

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

12 april 2005 / 12 april 2010

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 27 november 2020