

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, oplossing voor infusie 2 mg/ml
Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, oplossing voor infusie 2 mg/ml
Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, oplossing voor infusie 2 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor infusie bevat 2 mg ciprofloxacin (als waterstofsulfaat).

50 ml oplossing bevat 100 mg ciprofloxacin.

100 ml oplossing bevat 200 mg ciprofloxacin.

200 ml oplossing bevat 400 mg ciprofloxacin.

Hulpstof met bekend effect: natrium

Voor de volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH van de oplossing: 4.0 – 4.9

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Kabi 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.

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden. Bij exacerbatie van chronisch obstructief longlijden mag ciprofloxacin alleen worden gebruikt als het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
 - pneumonie
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gram-negatieve bacteriën
- Urineweginfecties
 - Acute pyelonefritis
 - Gecompliceerde pyelonefritis
 - Bacteriële prostatitis
- Infecties van de geslachtsorganen

- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin 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
- 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).

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 ciprofloxacin tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

Bij de behandeling van sommige infecties (bijvoorbeeld ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen, intra-abdominale infecties, infectie bij 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
	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	acute en gecompliceerde 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, waaronder gevallen veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	ten minste 14 dagen
Infecties van het maagdarmsstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	400 mg 2 dd	1 dag
	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 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	5-14 dagen

Infecties van huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën	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
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie: Ciprofloxacine 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

Indicatie	Dagelijkse dosis in mg	Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Broncho-pulmonale infecties door <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in 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 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 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.

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

Creatinineklaring [mL/min/1.73 m ²]	Serumcreatinine [μmol/L]	Intraveneuze dosis [mg]
> 60	< 124	zie gebruikelijke dosering.
30-60	124 tot 168	200-400 mg om de 12 uur
< 30	> 169	200-400 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur (na dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast. De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

Ciprofloxacin Kabi moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Deze mag niet worden gebruikt als deze troebel is.

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

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Kabi en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Kabi. 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 in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (gedurende maanden of jaren), invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, lichaamssystemen aantasten (skeletspierstelsel, zenuwstelsel, psychisch en zintuigen), zijn gemeld bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen kregen, ongeacht hun leeftijd en vooraf bestaande risicofactoren. Bij

de eerste tekenen of symptomen van een ernstige bijwerking moet het gebruik van ciprofloxacine onmiddellijk worden gestaakt en moet patiënten worden geadviseerd om voor advies contact op te nemen met de arts die het middel heeft voorgeschreven.

Patiënten met myasthenia gravis

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

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie/aorta dissectie

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).

Bijgevolg mogen Fluorochinolonen alleen worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's en na afweging van andere therapeutische opties bij patiënten met een positieve familiale voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte, of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of 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.

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.

Streptokokkeninfecties (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 dient empirische toediening van ciprofloxacine enkel overwogen te worden in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (vb. 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 fluoroquinolonen van *Escherichia coli* - de meest voorkomende ziekteverwekker die betrokken is bij urineweginfecties - varieert binnen de Europese Unie. Voorschrijvers worden geadviseerd om rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *Escherichia coli* tegen fluoroquinolonen.

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Visusstoornissen

Wanneer het zicht slechter wordt, of enig effect op de ogen wordt ervaren, dient onmiddellijk een oogspecialist geconsulteerd te worden.

Pediatrische patiënten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

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

resultaten van de microbiologische documentatie. Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Tendinitis en peesruptuur

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

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

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

Lichtgevoeligheid

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

Epileptische aanvallen

Van ciprofloxacine is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus zijn gemeld. Ciprofloxacine 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 Ciprofloxacine Kabi worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Psychische reacties

Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacine optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordideeën/-gedachten uitmondend in een

poging tot zelfmoord of geslaagde zelfmoord. Bij het optreden van zulke gevallen moet behandeling met ciprofloxacin worden gestaakt.

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 fluoroquinolonen bij patiënten met bekende risicofactoren voor verlenging van het QT-interval, zoals bijvoorbeeld:

- aangeboren syndroom met lang QT-interval
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. anti-arrhythmica 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 zijn gevoeliger aan QT-verlengende geneesmiddelen. Hierdoor is voorzichtigheid gewenst wanneer fluoroquinolonen, waaronder ciprofloxacin, gebruikt wordt in deze populaties. (Zie rubriek 4.2 'Oudere patiënten', rubriek 4.5, 4.8 en 4.9)

Dysglykemie

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Gestoorte nierfunctie

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

Lever-/galstelsel

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

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

Resistentie

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

Cytochroom P450

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

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

Dit geneesmiddel bevat 347 mg natrium per 100 ml, overeenkomend met 17% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

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

Probenecide

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

Metoclopramide

Metoclopramide verhoogt de absorptie van ciprofloxacin (oraal) wat leidt tot een kortere tijd

om de maximum plasmaconcentraties te bereiken. Er werd geen effect gezien op de biobeschikbaarheid van ciprofloxacin.

Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazol bevattende geneesmiddelen resulteert in een lichte afname 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, 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. Gelijktijdige gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Theofylline

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met theofylline kan tot een ongewenste stijging van de serumspiegel van theofylline leiden. Dit kan tot bijwerkingen als gevolg van theofylline leiden, die in 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 gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) zijn verhoogde serumspiegels van deze xanthinederivaten gemeld.

Fenytoïne

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

Ciclosporine

Een voorbijgaande stijging in de creatinineconcentratie in het serum werd waargenomen wanneer ciprofloxacin en ciclosporine bevattende geneesmiddelen gelijktijdig werden toegediend. Daarom is het regelmatig nodig (tweemaal per week) om de creatinineconcentratie in het serum te controleren bij deze patiënten.

Vitamine K-antagonisten

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

Glibenclamide

In sommige gevallen kan de gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en glibenclamide bevattende producten de werking van glibenclamide versterken (hypoglycemie)

Duloxetine

In klinische onderzoeken is aangetoond dat gebruik van duloxetine samen met sterke remmers van CYP450 1A2 iso-enzym zoals fluvoxamine kan resulteren in een toename van de AUC en C_{max} van duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

Ropinirol

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

Lidocaïne

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

Clozapine

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

Sildenafil

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

Agomelatine

In klinische studies is aangetoond dat fluvoxamine, als sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, duidelijk het metabolisme van agomelatine remt, dat resulteert in een 60-voudige toename van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor de mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen gelijkaardige effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie "Cytochroom P450" in rubriek 4.4).

Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan de bloedspiegel van zolpidem doen stijgen. Gelijktijdig gebruik wordt 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 ciprofloxacine tijdens de zwangerschap te vermijden.

Borstvoeding

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van 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, diarree, braken, verhoogde transaminasewaarden, huiduitslag en reactie op de injectie- en infusieplaats.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met ciprofloxacine (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.

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische superinfecties			
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytemi e	Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg depressie (levens bedreigend)	

Immuun-systeem aandoeningen			Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte achtige reactie	
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Anorexia Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische Stoornissen*		Psycho-motorische hyperactiviteit/ agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoord-ideeën/ gedachten of zelfmoord-pogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4.) Hallucinaties	Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfmoord-ideeën/ gedachten of zelfmoord-pogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie waaronder hypomanie
Zenuwstelsel Aandoeningen *		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (inclusief status epilepticus, zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatie-stoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere Neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4).
Oog- Aandoeningen *			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bv. diplopie)	Afwijkingen in kleur waarneming	

Evenwichts- orgaan- en oor Aandoeningen *			Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor		
Hart- Aandoeningen ** aandoeningen			Tachycardie		Ventriculaire aritmie, torsade de pointes (met name gemeld bij patienten met risicofactoren voor QT- verlenging), verlenging QT- interval in het ECG (zie rubriek 4.4 en 4.9).
Bloedvat- aandoeningen **			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Antibiotica geassocieerde colitis (zeer zelden met een mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4.)	Pancreatitis	
Lever- en gal aandoeningen		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en		Huiduitslag	Licht-	Petechiae	Acuut gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), geneesmiddel enreactie met eosinofilie en systemische symptomen DRESS

onderhuid-aandoeningen		Pruritus Urticaria	gevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4)	Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	
Skelet spierstelsel- en bindweefsel aandoeningen *		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Spierszwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urineweg aandoeningen		Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*	Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening)	Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase	Verhoogd amylasegehalte		International normalised ratio toegenomen (bij patiënten die worden behandeld met vitamine K-antagonisten)

Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
--------------------------------	--	--	--	--	---

* 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 fluoroquinolonen, 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:

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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.

Behandeling

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, bijvoorbeeld maaglediging gevolgd door geactiveerde koolstof, wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden. Calcium of magnesium bevattende antacida kunnen in theorie de absorptie van ciprofloxacine verminderen bij overdoses. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacine (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling te worden gestart. Controle van het ECG moet worden ingesteld, aangezien het QT-interval mogelijk verlengd is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

Ciprofloxacine, 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.

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacine kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacine en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse. Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor 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 Klinische breekpunten (V7.1, geldig vanaf 2017-03-10)

Micro-organismen	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriën</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i> ¹	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> en	$S \leq 0,6 \text{ mg/l}$	$R > 0,6 \text{ mg/l}$

<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> ²	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Breekpunten die geen verband houden met soorten	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

1. Breekpunten zijn gebaseerd op een therapie met een hoge dosis (0,4g x 3i.v.).
2. Breekpunten zijn enkel van toepassing in de profylaxie van meningokokken-meningitis

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).

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN
<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> (\$)
SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)

Aerobe Gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter baumannii+
Burkholderia cepacia+*
Campylobacter spp.+*
*Citrobacter freundii**
Enterobacter aerogenes
*Enterobacter cloacae**
*Escherichia coli**
Klebsiella oxytoca
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
*Neisseria gonorrhoeae**
*Proteus mirabilis**
*Proteus vulgaris**
Providencia spp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Pseudomonas fluorescens
*Serratia marcescens**

Anaerobe micro-organismen

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN

Aerobe Grampositieve micro-organismen

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobe Gramnegatieve micro-organismen

Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe micro-organismen

Behalve zoals hierboven beschreven

Andere micro-organismen

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

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

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

(S): 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 ciprofloxacine 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 de plasmaconcentraties overschrijden.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie:

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

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

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

Pediatrische populatie

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

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

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

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

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit. Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyraseremmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Zwavelzuur
Natriumhydroxide voor pH aanpassing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De zichtbare tekenen van onverenigbaarheid zijn bijvoorbeeld precipitatie, troebelheid en verkleuring. Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysisch of chemisch instabiel zijn bij de pH van de ciprofloxacin oplossingen (bijvoorbeeld penicilline, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 4,0 – 4,9).

6.3 Houdbaarheid

Heldere flexibele polyolefine zak met aluminium overzak (freeflex)

Ciprofloxacin Kabi 100mg/50ml oplossing voor infusie, Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml oplossing voor infusie: en Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml oplossing voor infusie: 24 maanden

Polyethyleen flessen (KabiPac)

Ciprofloxacin Kabi 100mg/50ml oplossing voor infusie: 24 maanden

Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml oplossing voor infusie Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml oplossing voor infusie: 3 jaar

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden- en omstandigheden voor toediening onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

Bewaar de infuuszak in de overzak ter bescherming tegen licht tot op het ogenblik van gebruik.

Bewaar de infuusfles in de omverpakking ter bescherming tegen licht tot op het ogenblik van gebruik.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Heldere flexibele polyolefine zak met aluminium overzak (Freeflex zakken) of polyethyleen flessen (KabiPac).

Ciprofloxacin Kabi 100mg/50ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes:

1, 5, 10, 12, 20, 30 of 40 zakken.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 of 40 flessen.

Ciprofloxacin Kabi 200mg/100ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes:

1, 5, 10, 12, 20, 30 of 40 zakken.

1, 5, 10, 12, 20, 25, 30 of 40 flessen.

Ciprofloxacin Kabi 400mg/200ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes:

1, 5, 10, 12, 20, 30 of 40 zakken.

1, 5, 10, 12, 20, 30 of 40 flessen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik enkel heldere oplossingen en onbeschadigde containers.

Voor eenmalig gebruik.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Onmiddellijk na het openen van de zak/fles gebruiken.

Geen verdunningen maken in glazen flessen.

Ciprofloxacin Kabi is verenigbaar met isotone natriumchloride oplossing, Ringer oplossing, Ringer lactaat oplossing, 50 mg/ml (5%) of 100 mg/ml (10%) glucose oplossing of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing met 2,25 mg/ml (0,225%) of 4,5 mg/ml (0,45%) natriumchloride oplossing. De verenigbaarheid met deze oplossingen werd aangetoond in mengverhoudingen van 1+1 tot 1+4, hetgeen overeenkomt met concentraties van 0,4 tot 1 mg/ml.

Tenzij de verenigbaarheid werd aangetoond, moeten infusievloeistoffen steeds apart worden toegediend (zie ook paragraaf 6.2).

De gereconstitueerde oplossing dient vlak voor toediening visueel geïnspecteerd voor de vaststelling van de afwezigheid van deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos.

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

Fresenius Kabi Nederland B.V.

Amersfoortseweg 10E

3712 BC Huis ter Heide

Nederland

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

RVG 30476 (100 mg/50 ml)

RVG 30477 (200 mg/100 ml)

RVG 30478 (400 mg/200 ml)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2005.

Datum van laatste verlenging: 23 september 2010.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 januari 2021