



### 1.3.1.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

#### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Apotex 100 mg, tabletten  
Ciprofloxacin Apotex 250 mg, tabletten  
Ciprofloxacin Apotex 500 mg, tabletten  
Ciprofloxacin Apotex 750 mg, tabletten.

#### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciprofloxacin tabletten bevatten ciprofloxacinhydrochloride-monohydraat, overeenkomend met resp. 100, 250, 500 en 750 mg ciprofoxacin per tablet.  
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

#### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tablet.

De 100 mg tabletten zijn wit, rond en bol. De 250 mg tabletten zijn wit, rond, bol, hebben de inscriptie C250 aan een zijde, een breukstreep aan beide zijden en twee inkepingen aan de zijkant van de tabletten. De 500 en 750 mg tabletten zijn wit, ovaal, bol en hebben respectievelijk de inscriptie C500 en C750, een breukstreep aan een kant en twee inkepingen aan de zijkant van de tabletten.

#### 4. KLINISCHE GEGEVENS

##### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Apotex tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties, (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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
  - 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.
- Urineweginfecties
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis
- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*.



In de bovenstaande infecties aan de geslachtsorganen, wanneer verwacht of bekend is te zijn veroorzaakt door *Neisseria gonorrhoeae*, is het bijzonder belangrijk om plaatselijk informatie op te vragen over de prevalentie van resistentie tegen ciprofloxacin en de gevoeligheid hiervoor te bevestigen middels laboratorium onderzoek.

- Infecties van het maagdarmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Behandeling van infecties bij neutropene patiënten
- Profylaxe van infecties bij neutropene patiënten
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling).

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*
- Gecompliceerde urineweginfecties en 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 en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

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

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.

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

Bij de behandeling van sommige infecties (bijvoorbeeld ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen, intra-abdominale infecties, infectie bij neutropene patiënten en infecties van de botten of gewrichten) kan gelijktijdige toediening van één of meer andere geschikte antibacteriële middelen nodig zijn, afhankelijk van de pathogenen die deze veroorzaken.



## Volwassenen

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin)
Lagere luchtweginfecties		500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	750 mg 2 dd.	28 dagen tot 3 maanden
Urinerweginfecties	Ongecompliceerde cystitis	250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd.	3 dagen
		Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden	
	Gecompliceerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Gecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen)
	Prostatitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)
Infecties van de geslachtsorganen	Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis	500 mg eenmalig.	1 dag (enkele dosis)
	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	ten minste 14 dagen
Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella spp.</i> , met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische	500 mg 2 dd.	1 dag



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

*Kinderen en adolescenten*

<b>Indicaties</b>	<b>Dagelijkse dosis in mg</b>	<b>Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin)</b>
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 500 mg per dosis.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

*Oudere patiënten*

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

*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>Orale dosis [mg]</b>
> 60	< 124	zie gebruikelijke dosering
30 – 60	124 tot 168	250-500 mg om de 12 uur



< 30	> 169	250-500 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur

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

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

#### *Wijze van toediening*

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

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

Als een dosis Ciprofloxacinetabletten overgeslagen is, moet de vergeten dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Men mag geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere chinolonen of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### *Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen*

Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

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

Ciprofloxacinetabletten wordt niet aanbevolen voor de behandeling van streptokokkeninfecties door de 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. Ciprofloxacinetabletten moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacinetabletten-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.

##### *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 antrax raadplegen.

#### *Kinderen en adolescenten*

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

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

#### *Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose*

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

#### *Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis*

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

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

#### *Andere specifieke ernstige infecties*

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

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



#### *Overgevoeligheid*

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

#### *Skeletspierstelsel*

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

Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

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 chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. 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 Apotex optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

#### *Hartaandoeningen*

Omdat ciprofloxacin in verband wordt gebracht met gevallen van QT-prolongatie (zie rubriek 4.8), is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico voor torsades de pointes aritmie.

#### *Maagdarmsstelsel*

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

Antiperistaltica zijn bij deze situatie gecontra-indiceerd.



#### *Nieren en urinewegen*

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

#### *Lever-/galstelsel*

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij Ciprofloxacine Apotex (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 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 manifeste 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, ropinirol, tizanidine).

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 ciprofloxacine met methotrexaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

#### *Interactie met onderzoeksresultaten*

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

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

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

##### *Chelaatcomplexvorming*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacine. Daarom moet ciprofloxacine ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na deze preparaten worden toegediend. De beperking geldt niet voor antacida die tot de klasse van H<sub>2</sub>-receptorblokkers behoren.

##### *Voedings- en zuivelproducten*



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

#### *Probenecide*

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

#### *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<sub>max</sub>: 7-voudig, bereik: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, bereik: 6- tot 24-voudig) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde 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 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 wordt 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 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.

##### *Orale anticoagulantia*

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Een groot aantal gevallen van versterkte werking van het orale anticoagulans is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen krijgen, waaronder fluoroquinolonen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van het fluoroquinolon op de toename van de INR (international normalised ratio) moeilijk is te beoordelen. Het wordt aanbevolen om frequent de INR te controleren gedurende en kort na het gezamenlijk gebruik van ciprofloxacin en een oraal anticoagulans.

##### *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<sub>max</sub> 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).

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

### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

#### *Zwangerschap*

De gegevens die beschikbaar zijn over de toediening van ciprofloxacin aan zwangere vrouwen duiden niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van ciprofloxacin. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten als gevolg van reproductietoxiciteit. Bij juveniele en prenatale dieren die zijn blootgesteld aan chinolonen zijn effecten op het onrijpe kraakbeen waargenomen. Daarom kan niet worden uitgesloten dat het geneesmiddel schade kan veroorzaken aan het kraakbeen van de gewrichten bij het menselijke onvolgroeide organisme / de foetus (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

#### *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 ciprofloxacin invloed hebben op de reactietijd. Daardoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld zijn misselijkheid en diarree.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld.

De analyse van de frequentie gaat uit van data van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacin.



<b>Systeem/ orgaanklassen</b>	<b>Vaak <math>\geq</math> 1/100 tot &lt; 1/10</b>	<b>Soms <math>\geq</math> 1/1.000 tot &lt; 1/100</b>	<b>Zelden <math>\geq</math> 1/10.000 tot &lt; 1/1.000</b>	<b>Zeer zelden &lt; 1/10.000</b>	<b>Frequentie niet bekend</b> (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>		Mycotische superinfecties	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)		
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie 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>Voedings- en stof- wisselings- stoornissen</b>		Anorexia	Hyperglykemie		
<b>Psychische stoornissen</b>		Psychomoto- rische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties	Psychotische reacties (zie rubriek 4.4)	



<b>Zenuwstelsel-aandoeningen</b>		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypo-esthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie	Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4).
<b>Oog-aandoeningen</b>			Stoornissen van het gezichtsvermogen	Afwijkingen in kleurwaarneming	
<b>Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen</b>			Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor		
<b>Hartaandoeningen</b>			Tachycardie		Ventriculaire aritmie, QT-verlenging, torsades de pointes *
<b>Bloedvat-aandoeningen</b>			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie		Pancreatitis	
<b>Lever- en gal-aandoeningen</b>		Verhoogde transaminasewaarden Verhoogde bilirubine-waarde	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	



<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Licht-gevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	
<b>Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en botaandoeningen</b>		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Sierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
<b>Nier- en urineweg-aandoeningen</b>		Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nefritis		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		



Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase	Abnormaal protrombine-gehalte Verhoogd amylasegehalte		
-------------	--	--------------------------------	--	--	--

\* Deze bijwerkingen zijn gemeld tijdens de post-marketing-periode en werden voornamelijk waargenomen bij patiënten met meer risicofactoren voor QT-verlenging (zie rubriek 4.4).

#### *Pediatrische patiënten*

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

### 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 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.

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluoroquinolonen, ATC-code: J01MA02.

#### *Werkingsmechanisme*

Ciprofloxacin, een antibacterieel fluoroquinolon, 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<sub>max</sub>) en de minimum inhibitory concentration (MIC) van ciprofloxacin voor een bacterieel pathogeen en het verband tussen de AUC (area under the curve) en de MIC.

#### *Resistentiemechanisme*

*In vitro* resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluoroquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse. Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluoroquinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro*



resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor 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*

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

<sup>1</sup> *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)

#### **ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN**

Aerobe Grampositieve micro-organismen

*Bacillus anthracis* (1)

Aerobe Gramnegatieve micro-organismen

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella spp.*



*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*

*Salmonella spp.\**

*Shigella spp.\**

*Vibrio spp.*

*Yersinia pestis*

Anaerobe micro-organismen

*Mobiluncus*

Andere micro-organismen

*Chlamydia trachomatis* (\$)

*Chlamydia pneumoniae* (\$)

*Mycoplasma hominis* (\$)

*Mycoplasma pneumoniae* (\$)

**SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN  
OPLEVEREN**

Aerobe Grampositieve micro-organismen

*Enterococcus faecalis* (\$)

*Staphylococcus 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

(\$): 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 orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt. Enkelvoudige doses van 100-750 mg leiden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties ( $C_{max}$ ) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l.

Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%. Een orale dosis van 500 mg die om de 12 uur wordt gegeven, blijkt een AUC onder de serumconcentratietijd te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

**Distributie**

Eiwitbinding van ciprofloxacine is zwak (20-30%) Ciprofloxacine 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.

#### *Metabolisme*

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

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

#### *Eliminatie*

Ciprofloxacin wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden zowel via de nieren als, in mindere mate, met de feces. De eliminatiehalfwaardetijd in serum bij patiënten met een normale nierfunctie bedraagt ongeveer 4 - 7 uur.

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

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

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

#### *Pediatrische patiënten*

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C<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 pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

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



Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit. Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere 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 die na 5 maanden nog steeds zichtbaar waren.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, crospovidon, colloïdaal siliciumdioxide, magnesiumstearaat, hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 400, titaandioxide (E171).

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De tabletten zijn verkrijgbaar in doordrukstripverpakking (Al/PVC) van 10, 20, 30 of 250 tabletten verpakt in een kartonnen doos of als EAV.

Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Apotex Europe BV  
Darwinweg 20  
2333 CR Leiden  
Nederland



**CIPROFLOXACINE APOTEX 100/250/500/750 mg**

RVG 25737/8/9/40

Version 2009\_02 wrkvrsv 2009\_01

Module 1.3.1.1

SPC

Page 21 of 21

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

RVG 25737 Ciprofloxacin Apotex 100 mg, tabletten  
RVG 25738 Ciprofloxacin Apotex 250 mg, tabletten  
RVG 25739 Ciprofloxacin Apotex 500 mg, tabletten  
RVG 25740 Ciprofloxacin Apotex 750 mg, tabletten

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

23 april 2001

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

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1 en 7: maart 2009