



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin 250 mg, filmomhulde tabletten
Ciprofloxacin 500 mg, filmomhulde tabletten
Ciprofloxacin 750 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciprofloxacin 250 mg, filmomhulde tabletten
1 filmomhulde tablet bevat: 250 mg ciprofloxacin (als hydrochloride monohydraat).

Ciprofloxacin 500 mg, filmomhulde tabletten
1 filmomhulde tablet bevat: 500 mg ciprofloxacin (als hydrochloride monohydraat).

Ciprofloxacin 750 mg, filmomhulde tabletten
1 filmomhulde tablet bevat: 750 mg ciprofloxacin (als hydrochloride monohydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin 250 mg, filmomhulde tabletten: wit, rond, aan één zijde een breukgleuf, met opdruk 'cip 250'

Ciprofloxacin 500 mg, filmomhulde tabletten: wit, langwerpig, aan beide zijden een breukgleuf, met opdruk 'cip 500'

Ciprofloxacin 750 mg, filmomhulde tabletten: wit, langwerpig, aan beide zijden een breukgleuf, met opdruk 'cip 750'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 2

- 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 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
- 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*
- Gecomplieerde 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.



1311: Summary of product characteristics

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin) |
|-----------------------------------|---|--|---|
| Lagere luchtweginfecties | | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 750 mg 2 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Ongecompliceerde cystitis | 250 mg 2 dd tot 500 mg 2 dd Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden | 3 dagen |
| | Gecompliceerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Gecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | Ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |
| | Prostatitis | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | 2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis | 500 mg eenmalig | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | ten minste 14 dagen |



1311: Summary of product characteristics

| | | | |
|--|--|--------------------------------|------------|
| | bij vrouwen | | |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd tot 750 mg 2 dd | 5-14 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. Ciprofloxacine moet 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 | 500 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van |



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 5

| | | |
|---|--|--|
| <p>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.</p> | | <p>blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i></p> |
|---|--|--|

Kinderen en adolescenten

| Indicatie | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin) |
|---|---|---|
| Cystische fibrose | 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd en maximaal 750 mg per dosis. | 10 tot 14 dagen |
| Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis | 10 mg/kg lichaamsgewicht 2dd 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 van de patiënt.

Gestoorde nier- en leverfunctie

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



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 6

| Creatinineklaring [ml/min/1,73 m ²] | Serumcreatinine [μmol/l] | Orale dosis [mg] |
|--|-----------------------------|---|
| > 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 toedienen:

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. Ze kunnen op elk willekeurig tijdstip worden ingenomen, onafhankelijk van de maaltijden. Inname op een lege maag versnelt de absorptie van het actieve bestanddeel. Ciprofloxacine tabletten dienen niet te worden ingenomen met zuivelproducten (bv. melk, yoghurt) of met mineralen verrijkt vruchtensap (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) (zie rubriek 4.5).

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

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 ciprofloxacine en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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.



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 7

Streptokokken-infecties(waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin 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. Ciprofloxacin moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacin-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 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.

Kinderen en adolescenten

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



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 8

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.

Gecompliceerde 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 ciprofloxacine stopgezet worden, en is een geschikte medische behandeling vereist.

Skeletspierstelsel

Doorgaans mag ciprofloxacine 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 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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacinegebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Ontsteking en rupturen van de pees kunnen optreden tot enige maanden na het beëindigen van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld (zie rubriek 4.8).



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 9

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen, zoals ciprofloxacin, is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Er zijn gevallen gemeld van status epilepticus. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan suïcidale ideeën/gedachten die kunnen leiden tot pogingen tot suïcide of suïcide-. In dergelijke 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

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-aritmica klasse IA en klasse III, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde verstoorde elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- ouderen
- hartaandoeningen (bijv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

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

Maag-darmstelsel

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.



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 10

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.

Verminderde nierfunctie

Omdat ciprofloxacin voornamelijk onveranderd wordt uitgescheiden via de urinewegen, is een aanpassing van de dosering nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie, zoals aangegeven in rubriek 4.2, om bijwerkingen ten gevolge van de accumulatie van ciprofloxacin te voorkomen.

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 manifeste superinfectie. Er kan een speciaal risico zijn op selectie van voor ciprofloxacin resistente bacteriën tijdens verlengde behandeling en bij de behandeling van nosocomiale infecties en/of infecties veroorzaakt door *Staphylococcus* en *Pseudomonas* stammen.

Cytochroom P450

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan dus tot een verhoogde serumspiegel leiden van gelijktijdig toegediende middelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. theofylline, clozapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine).

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. Daarom moet er bij patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacin innemen heel goed gelet worden op klinische tekenen van een overdosering en kan bepaling van de serumspiegels, (bijvoorbeeld van theofylline), noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5).

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

De *in vitro* werking van ciprofloxacin tegen *Mycobacterium tuberculosis* kan tot vals negatieve



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 11

bacteriologische onderzoeksresultaten leiden bij monsters van patiënten die momenteel ciprofloxacin gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Geneesmiddelen die het QT-interval

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

Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralen-supplementen (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 ciprofloxacin. Daarom moet ciprofloxacin 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 H₂-receptorblokkers behoren.

Voedings- en zuivelproducten

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

Probenecide

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

Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin (oraal) waardoor de maximale plasmaconcentratie sneller wordt bereikt. Er werd geen effect gezien op de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin.

Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazolbevattende geneesmiddelen resulteren in een lichte verlaging van de C_{max} en de AUC van ciprofloxacin.

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 12

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 gelijktijdige toediening van ciprofloxacin wat mogelijk leidt tot een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en een verhoogd risico van toxische reacties als gevolg van methotrexaat stijgen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

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.

Cyclosporine

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

Vitamine K antagonisten

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

Glibenclamide

In bijzondere gevallen kunnen gelijktijdige toediening van ciprofloxacin- en glibenclamidebevattende geneesmiddelen de werking van glibenclamide intensiveren (hypoglycemie).



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 13

Duloxetine

Bij klinische studies werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine met sterke remmers van het CYP450 1A2 isoenzym, zoals fluvoxamine, kunnen leiden tot een toename van de AUC en C_{MAX} duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, kunnen vergelijkbare 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

Bij gezonde vrijwilligers werd aangetoond dat bij gelijktijdig gebruik van lidocaïnebevattende geneesmiddelen en ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 isoenzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% verminderd. Hoewel een behandeling met lidocaïne goed werd verdragen, is een mogelijke interactie met ciprofloxacin in verband gebracht met bijwerkingen die kunnen optreden bij gelijktijdige toediening.

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).

Sildenafil

De C_{max} en AUC van sildenafil waren ongeveer tweemaal verhoogd bij gezonde vrijwilligers na een orale toediening van 50 mg die gelijktijdig werd gegeven met 500 mg ciprofloxacin. Daarom is voorzichtigheid geboden als ciprofloxacin gelijktijdig wordt toegediend met sildenafil en moeten de risico's en de voordelen worden afgewogen.

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).



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 14

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 met Ciprofloxacin (orale, intraveneuze en sequentherapie), 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.

| 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 beschik- bare gege- vens worden bepaald) |
|--|-------------------------------|----------------------------------|--|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Mycotische superinfecties | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levens bedreigend) Beenmerg depressie (levens bedreigend) | |



1311: Summary of product characteristics

| | | | | | |
|--|--|---|--|---|---|
| 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 | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psychomotorische hyperactiviteit/ agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (potentieel leidend tot suicidale ideeën/gedachten of suicide pogingen of suicide (zie rubriek 4.4) Hallucinaties | Psychotische reacties (potentieel leidend tot suicidale ideeën/gedachten of suicide pogingen of suicide (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische Aanvallen (incl. non-convulsieve status epilepticus) (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie-stoornissen Gangstoornis Reukzenuw-stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsvermogen (bijv. diplopie) | Afwijkingen in kleurwaarneming | |
| Evenwichts orgaan en oor aandoeningen | | | Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie en torsades de pointes * (met |



1311: Summary of product characteristics

| | | | | | |
|--|--------------------------|---|--|--|--|
| | | | | | name gemeld bij patiënten 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 | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal aandoeningen | | Verhoogde transaminase waarden Verhoogde bilirubinewaarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatiche icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levens bedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Lichtgevoeligheids reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levens bedreigend) Toxische epidermale necrolyse | Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) |



1311: Summary of product characteristics

| | | | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| | | | | (mogelijk levens bedreigend) | |
| Skeletspierstelsel-, bindweefsel- en bot aandoeningen | | Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en -spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie Van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urineweg aandoeningen | | Nierfunctie stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nefritis | | |
| Algemene aandoeningen en toedienings plaats stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine gehalte Verhoogd Amylasegehalte | | Internationaal genormaliseerde verhoogde ratio (bij patiënten die werden behandeld met vitamine K antagonist) |

Pediatriische 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.



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 18

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

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, zoals maagspoeling gevolgd door actieve kool, 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- en of magnesiumbevattende antacida kunnen theoretisch worden gebruikt om de absorptie van ciprofloxacin te reduceren bij overdosering. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

In geval van een overdosering, moet een symptomatische behandeling worden gestart. ECG monitoring moet worden gestart, vanwege de mogelijkheid op een verlengd QT interval.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme:

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

PK/PD verband:

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

Resistentiemechanisme:

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorochinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse. Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de 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 werkzame bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 19

kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacine.
Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld

Spectrum van antibacteriële werking:

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

EUCAST-aanbevelingen

| 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</i> spp.1 | S ≤ 1 mg/l | R > 1 mg/l |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,5 mg/l | R > 0,5 mg/l |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0,03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | S ≤ 0,5 mg/l | R > 1 mg/l |

1. *Staphylococcus* spp. - breekpunten voor 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



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 20

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) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp.+* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * |



1311: Summary of product characteristics

| |
|---|
| <p><i>Proteus mirabilis</i>* <i>Proteus vulgaris</i>* <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>* <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>*</p> |
| <p><u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i></p> |
| <p>INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN</p> |
| <p><u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p> |
| <p><u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p> |
| <p><u>Anaerobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven beschreven</p> |
| <p><u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p> |
| <p>* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties. + Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU landen (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van <i>Bacillus anthracis</i> sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> 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 <i>S. Aureus</i> 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.</p> |

5.2 Farmacokinetische eigenschappen



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 22

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.

Ciprofloxacine 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: desethyleenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) en formylciprofloxacine (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.

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

Eliminatie

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

| Uitscheiding van ciprofloxacine (% van de dosis) | | |
|--|------------------|-------|
| | Orale toediening | |
| | Urine | Feces |
| Ciprofloxacine | 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.

Ciprofloxacine ondergaat zowel glomerulaire filtratie als tubulaire secretie. Een ernstig gestoorde nierfunctie leidt tot langere halfwaardetijden van ciprofloxacine tot 12 uur.



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 23

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_{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 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 preklinische 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 gyrase-remmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

Zoals voor andere gyrase-remmers 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

Kern:

microkristallijne cellulose



1311: Summary of product characteristics

Pagina: 24

natriumzetmeel glycolaat (type A)
povidon
colloïdaal watervrij silicium
stearinezuur
magnesiumstearaat
natrium croscarmellose

Film:
hypromellose
macrogol 6000
talk
titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ciprofloxacin 250 mg, filmomhulde tabletten
6, 10, 12, 14, 20, 28 en 100 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium of PP/aluminium
doordrukstrips.
Ziekenhuisverpakking met 30, 50 (10x5) en 160 filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin 500 mg, filmomhulde tabletten
10, 12, 14, 16, 20, 28 en 100 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium of PP/aluminium
doordrukstrips.
Ziekenhuisverpakking met 30, 50, 120 en 160 filmomhulde tabletten

Ciprofloxacin 750 mg, filmomhulde tabletten
10, 14, 20, 30 en 100 filmomhulde tabletten in PVC/aluminium of PP/aluminium doordrukstrips.
Ziekenhuisverpakking met 30, 50 (10x5) en 160 filmomhulde tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen speciale vereisten.

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

Hexal AG
Industriestrasse 25
D-83607 Holzkirchen

**1311: Summary of product characteristics**

Pagina: 25

Duitsland

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

RVG 27068 (250 mg),
RVG 27069 (500 mg)
RVG 27070 (750 mg).

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste goedkeuring: 17 september 2001
Datum van laatste hernieuwing: 16 januari 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubrieken 4.4, 4.5, 4.8 en 4.9: 5 augustus 2011.