

## **BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELLEN, TOEDIENINGSWEGEN, AANVRAGERS, HOUDERS VAN DE  
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Inhoud (concentratie)</u>
Nederland	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 100 mg/50 ml, oplossing voor intraveneuze infusie	2 mg/ml	Oplossing voor intraveneuze infusie	Intraveneus gebruik	100 mg/50 ml
Nederland	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie	2 mg/ml	Oplossing voor intraveneuze infusie	Intraveneus gebruik	200 mg/100 ml
Nederland	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295		Ciprofloxacin Kabi 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie	2 mg/ml	Oplossing voor intraveneuze infusie	Intraveneus gebruik	400 mg/200 ml

Oostenrijk	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Oostenrijk Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Oostenrijk	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Oostenrijk Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Oostenrijk	Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz, Oostenrijk Tel-No.: 0043 316 249 524 Fax.No.: 0043 316 249 270	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
België	Fresenius Kabi N.V. Molenberglei 7 B-2627 Schelle, België Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacine Fresenius Kabi 200 mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
België	Fresenius Kabi N.V. Molenberglei 7 B-2627 Schelle, België Tel-No.: 0032 3 880 5024 Fax.No.: 0032 3 880 2888	Ciprofloxacine Fresenius Kabi 400 mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml

Cyprus	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Cyprus	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Cyprus	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Tsjechië	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml

Tsjechië	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Tsjechië	Fresenius Kabi Nederland B.V. Postbus 2379 NL-5202 CJ's Hertogenbosch, Nederland Tel-No.: 0800 022 1905 Fax.No.: 0800 022 8295	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Duitsland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Duitsland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml

Duitsland	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Denemarken	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Zweden Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacine Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Griekenland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Griekenland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml

Griekenland	Fresenius Kabi Hellas A.E. 354 Messoghoin Avenue GR 153-41 Agia Paraskevi Attica, Griekenland Tel-No.: 0030 210 654 2909 Fax.No.: 0030 210 654 8909	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Spanje	Fresenius Kabi España S.A.c./ Marina 16-18, planta 17,E-08005 Barcelona, Spanje Tel-No.: 0034 93 225 6580 Fax.No.: 0034 93 225 6573	Ciprofloxacin Kabi 2 2 mg/ml mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Finland	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Zweden Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius 2 mg/ml Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Hongarije	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml

Hongarije	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Italië	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italië Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Italië	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italië Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Italië	Fresenius Kabi Italia S.r.L. via Camagre 41 I-37063 Isola della Scala (VR), Italië Tel-No.: 0039 0456649311 Fax.No.: 0039 0456649404	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml



Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Polen	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edificio Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml

Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edificio Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 200 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Portugal	Fresenius Kabi Pharma Portugal Lda., Avenida do Forte 3, Edificio Suécia IV, Piso 3, 2794-039 Carnaxide, Portugal Tel-No.: 00351 21424 1284 Fax.No.: 00351 21424 1290	Ciprofloxacin Kabi 400 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Zweden	Fresenius Kabi AB SE-75174 Uppsala Zweden Tel-No.: 0046 18 644 000 Fax.No.: 0046 18 644 013	Ciprofloxacin Fresenius Kabi 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml, 400 mg/200 ml
Slowakije	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacin Kabi 100 2 mg/ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml

Slowakije	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml
Slowakije	Fresenius Kabi Deutschland GmbH, D-61346 Bad Homburg v.d.H., Duitsland Tel-No.: 0049 6172 686 0 Fax.No.: 0049 6172 686 7332	Ciprofloxacine Kabi 400 2 mg/ml mg/200 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml
Verenigd Koninkrijk	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Verenigd Koninkrijk Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 100 2 mg/ml mg/50 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 100 mg/50 ml
Verenigd Koninkrijk	Fresenius Kabi Limited Cestrian Court, Eastgate Way Manor Park, Runcorn Cheshire WA7 1NT, Verenigd Koninkrijk Tel-No.: 0044 1928 594221 Fax.No.: 0044 1928 594314	Ciprofloxacine Kabi 200 2 mg/ml mg/100 ml, oplossing voor infusie	Oplossing voor infusie	Intraveneus gebruik 200 mg/100 ml

Verenigd  
Koninkrijk

Fresenius Kabi Limited  
Cestrian Court, Eastgate  
Way Manor Park, Runcorn  
Cheshire WA7 1NT,  
Verenigd Koninkrijk  
Tel-No.: 0044 1928 594221  
Fax.No.: 0044 1928 594314

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

Oplossing voor  
infusie

Intraveneus gebruik 400 mg/200 ml

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJK BEOORDELING VAN CIPROFLOXACINE KABI EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Ciprofloxacin is een chinolon dat *in vitro* werkzaam is tegen zowel een groot aantal gramnegatieve aerobe bacteriën als tegen enkele grampositieve organismen. Ciprofloxacin oefent een snelle bactericide werking uit door remming van DNA-gyrase, resulterend in remming van de DNA-synthese. Ciprofloxacin wordt na orale toediening snel en effectief opgenomen. Er bestaat een lineair verband tussen dosis en plasmaconcentratie.

De behandeling van patiënten met gecompliceerde urineweginfecties bestaat momenteel uit empirische behandeling met een breedspectrum antibioticum (fluorchinolon) en eventuele daaropvolgende behandeling gedurende 10-14 dagen op grond van urinekweken en sensitiviteit. Om mislukken van de behandeling en het optreden van resistentie te voorkomen is therapietrouw bij de patiënt een voorwaarde en moet de dosis toereikend zijn.

Tijdens de verwijzingsprocedure werd de aanvrager/houder van de vergunning voor het in de handel brengen verzocht het volgende te overleggen:

1. klinische gegevens en een bespreking van het risico/voordeel van de voorgestelde dosis bij urineweginfecties. De aanvrager/vergunninghouder moet zowel de dosis van 100 mg tweemaal daags als de dosis van 200-400 mg tweemaal daags bespreken gezien vanuit het oogpunt van veiligheid en werkzaamheid. Hierbij moet de aanvrager/vergunninghouder de gegevens bespreken in relatie tot gecompliceerde en ongecompliceerde infecties van de bovenste en onderste urinewegen.
2. klinische gegevens en een bespreking van het risico/voordeel van de maximale dosis voor volwassenen, d.w.z. of deze 400 mg tweemaal daags of 400 mg driemaal daags moet zijn.

De aanvrager/vergunninghouder heeft geen klinische gegevens overgelegd met betrekking tot vragen over het risico/voordeel van de voorgestelde dosis bij urineweginfecties en de maximale dagdosis voor volwassenen, aangezien deze aanvraag een zogeheten 'generieke' aanvraag betreft (referentieproduct/oorspronkelijk product Ciproxin van Bayer).

De aanvrager/vergunninghouder heeft een overzicht gegeven van de vanaf het midden van de jaren negentig van de vorige eeuw tot nu toe gepubliceerde klinische studies ter ondersteuning van de aanbevolen dosering van 200-400 mg ciprofloxacin tweemaal daags bij de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties. In de meeste studies werd een behandelingschema van 500 mg tweemaal daags oraal aangehouden. Aangezien ciprofloxacin voor 70-85% biologisch beschikbaar is, zijn de orale doses van 250-500 mg tweemaal daags zoals gebruikt in de meeste gepubliceerde studies die werden voorgelegd, equivalent aan de dosis van 200-400 mg tweemaal daags intraveneus. Uit andere studies waarin de werkzaamheid van een lage en hogere dosis ciprofloxacin werd vergeleken, bleek de superioriteit van de hogere dosis wat betreft de werkzaamheid op korte (1, 2) en lange termijn (2). Twee studies met orale doses van 100 mg tweemaal daags hebben een klinische werkzaamheid aangetoond van 93% en bacteriële uitroeiing van 89%, maar dit gold voor de behandeling van ongecompliceerde urineweginfecties (3) en een werkzaamheid van 91% (n=23) zonder resistentieontwikkeling (2). Er werd geen klinische studie gevonden waarin voor behandeling van gecompliceerde urineweginfecties 100 mg i.v. tweemaal daags werd gebruikt.

Een bijkomende factor waarmee rekening moet worden gehouden, is een toenemende resistentieontwikkeling voor ciprofloxacin, met name in de afgelopen 10-15 jaar. De aanvrager heeft bewijs overhandigd dat de historische ontwikkeling van resistentie voor ciprofloxacin en de kleiner wordende marge tussen antibiotische resistentie en de MIC aantoonbaar is. Er komen steeds meer aanwijzingen die duiden op een verband tussen oneigenlijk gebruik van fluorchinolonen, ontwikkeling van antimicrobiële resistentie tegen de gehele klasse van fluorchinolonen en klinisch falen. Om de

werking van de klasse van de fluorchinolonen te handhaven moeten artsen bij het selecteren van een antibioticum een 'evidence-based' benadering toepassen, met name een beleid waarbij het best passende en vanuit farmacodynamisch oogpunt bezien krachtigste fluorchinolon, zo nodig op empirische basis, bij de verwachte bacteriële pathogenen wordt gezocht.

Aangezien onderdosering een van de drie belangrijke factoren is bij de ontwikkeling van antibiotische resistentie tegen fluorchinolonen (4), kan dit een argument zijn om bij de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties de door de aanvrager voorgestelde hogere dosis ciprofloxacin te gebruiken.

De medische praktijk ten aanzien van de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties met ciprofloxacin heeft zich ontwikkeld en is veranderd sinds de eerste goedkeuring in 1987; de voorgestelde dosering komt overeen met de huidige medische praktijk (5) en wordt ondersteund door de gepubliceerde literatuur.

Met betrekking tot de maximale dosis heeft de aanvrager zes klinische studies beoordeeld op de veiligheid en werkzaamheid van de behandelregimes met de voorgestelde hoge dosis ciprofloxacin bij patiënten in kritieke toestand. Er werden geen gegevens gepresenteerd ter vergelijking van de werkzaamheid, veiligheid of preventie van bacteriële resistentie bij toepassing van de maximale i.v. dosis van 800 mg die in het Verenigd Koninkrijk is goedgekeurd en de i.v. dosis van 1200 mg ciprofloxacin die door de aanvrager is voorgesteld. Er zijn geen klinische studies naar de behandeling van gecompliceerde of levensbedreigende urineweginfecties met de maximale hoge voorgestelde dosis van 1200 mg i.v. [of 1500 mg oraal] bijgesloten of beoordeeld.

De gepubliceerde gegevens die werden gepresenteerd, hebben echter met betrekking tot diverse ernstige en levensbedreigende infecties de veiligheid en werkzaamheid aangetoond van hooggedoseerde ciprofloxacin (dagelijkse dosis 1200 mg i.v. [of 1500 mg oraal]) met of zonder optie om op de orale vorm over te schakelen. De onderzochte aandoeningen waren ernstige longontsteking, neutropenie, acute bacteriële verslechtering van chronische bronchitis, gecompliceerde 'community-acquired' infecties van huid en huidstructuren, infecties bij kankerpatiënten en bacteriëmie. De behandeling werd goed verdragen; de meest voorkomende ongewenste voorvallen waren maag/darmaandoeningen. De frequenties van waarschijnlijk en/of mogelijk aan het geneesmiddel gerelateerde ongewenste voorvallen verschilden niet significant tussen de met ciprofloxacin behandelde patiënten en de controlegroepen.

Deze aanbevelingen zijn ook in overeenstemming met de huidige behandelrichtlijnen, met de klinische praktijk in de meeste Europese landen en met de aanbevelingen voor eerder goedgekeurde Europese originele en generieke producten met ciprofloxacin. De dagelijks dosis van 1200 mg mag echter niet worden overschreden.

Referenties (niet alle ingediende publicaties staan hier vermeld)

1. Frankenschmidt A., Naber K.G., Bischoff W., Kullmann K. Once-Daily Fleroxacin Versus Twice-Daily Ciprofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infections *J Urol* 1997; 158: 1494-1499.
2. Prat V, Horcickova M, Matousovic K, Hatala M. Comparison of three dosage regimens of ciprofloxacin in urinary tract infections. *Int Urol Nephrol.* 1990;22(3):201-7.
3. Richard G.A., Mathew C. P., Kirstein J.M., Orchard D.M., Yang J.Y. Single-Dose Fluorquinolone Therapy of Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women: Results from a Randomized, Double-Blind, Multicenter Trial Comparing Single-Dose to 3-Day Fluorquinolone Regimens *Urology* 2002; 59: 334-339.
4. Scheld WM. Maintaining fluorquinolone class efficacy: review of influencing factors. *Emerg Infect Dis.* 2003 Jan;9(1):1-9.
5. Naber KG, Bergman B, Bishop MC, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Lobel B, Jinenez, Cruz F, Selvaggi FP; Urinary Tract Infection (UTI) Working Group of the Health Care Office (HCO) of the European Association of Urology (EAU). EAU guidelines for the management of urinary and male genital tract infections. *Urinary Tract*

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE IJSLUITER**

Overwegende dat

- de hoeveelheid gepubliceerde literatuur en gepresenteerde gegevens betreffende resistentie, zowel vanuit het oogpunt van werkzaamheid als van veiligheid, voldoende rechtvaardiging bieden voor het toedieningsschema van 200-400 mg ciprofloxacine tweemaal daags voor de behandeling van gecompliceerde urineweginfectie;

- uit de gepubliceerde gegevens, die voor de voorgestelde dosis van maximaal 400 mg i.v. maximaal driemaal daags een betere preventie van antibiotische resistentie zonder aanmerkelijke toename van bijwerkingen bij ernstige en levensbedreigende infecties van andere orgaansystemen hebben aangetoond, er geen reden is te concluderen dat dit gunstige risico/voordeelprofiel aanzienlijk zou verschillen bij de behandeling van gecompliceerde urineweginfecties;

- de aanvrager naast de voorgestelde samenvatting van de productkenmerken een voorstel heeft ingediend voor een geharmoniseerde etikettering en bijsluiter,

adviseert het CHMP goedkeuring van de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III voor ciprofloxacine Kabi en aanverwante namen (zie bijlage I).



### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie bijlage I) 100 mg/50 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie bijlage I) 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie bijlage I) 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacin waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin.

Elke zak van 50 ml bevat 100 mg ciprofloxacin

Elke zak van 100 ml bevat 200 mg ciprofloxacin.

Elke zak van 200 ml bevat 400 mg ciprofloxacin.

Hulpstof: natrium

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen: zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

pH van de oplossing: 4.0 – 4.9

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Fresenius Kabi is bestemd voor de behandeling van ernstige en/of levensbedreigende infecties veroorzaakt door voor ciprofloxacin gevoelige microorganismen. De volgende indicaties komen in aanmerking voor behandeling met Ciprofloxacin Fresenius Kabi wanneer orale therapie niet mogelijk of niet betrouwbaar is.

- gecompliceerde urineweginfecties
- lagere luchtweginfecties met inbegrip van longontsteking, veroorzaakt door aërobe gram-negatieve bacteriën. Bij *Streptococcus pneumoniae* infecties is ciprofloxacin geen eerste-keusmiddel
- gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- osteomyelitis

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan voorts worden gebruikt voor de behandeling van acute lagere luchtweginfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij kinderen van 5-17 jaar met cystische fibrose.

Bij gemengde infecties met anaëroben moet ciprofloxacin gecombineerd worden met andere antibiotica die werkzaam zijn tegen anaëroben.

De officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen moeten in acht genomen worden.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

De oplossing voor intraveneuze infusie zou gedurende een infusieperiode van 60 minuten toegediend moeten worden.

Gezien het verhoogde risico op lokale reacties, zouden hogere intraveneuze dosissen enkel via een grote vene of een centrale lijn moeten toegediend worden. Voor het mengen met andere oplossingen: zie rubrieken 6.2 en 6.6.

De behandelingsduur is afhankelijk van de ernst van de infectie, de klinische respons en de bacteriologische bevindingen. Algemeen: acute en chronische infecties (bvb. osteomyelitis en prostatitis, ...) waarvan de oorzaak een voor ciprofloxacine gevoelig organisme is, moeten minstens nog 3 dagen na het verdwijnen van de tekenen en symptomen van de infectie behandeld worden.

### **Volwassenen:**

De dosering bij volwassenen is tweemaal daags 200 - 400 mg ciprofloxacine.

In geval van heel ernstige, levensbedreigende of recidiverende infecties kan de dosis worden verhoogd tot 400 mg driemaal daags. De maximale dagelijkse dosis bedraagt 1200 mg.

### ***Osteomyelitis***

Voor de aanvang van de therapie dienen bacteriologische gevoeligheidsbepalingen te worden uitgevoerd. Tijdens de therapie dient de patiënt –evenals bij ieder ander antibioticum- te worden gecontroleerd op het ontstaan van resistente stammen van aanvankelijk gevoelige bacteriën, in het bijzonder *P. aeruginosa* en *S. aureus* (zie het gestelde hierover onder rubriek 5.1). De gemiddelde behandelingsduur bedraagt 4-6 weken. Indien een langere behandelingsduur noodzakelijk is, zou er uiterlijk na 2 maanden een herbepaling van de behandeling moeten gebeuren.

### ***Verminderde nierfunctie***

Bij een creatinineklaring tussen 31 en 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of bij een serum creatinine concentratie tussen 124 en 174 µmol/l bedraagt de maximale dagelijkse intraveneuze dosis 800 mg.

Wanneer de creatinineklaring ≤ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> of de serum creatinineconcentratie ≥ 175 µmol/l is, bedraagt de maximale dagelijkse intraveneuze dosis 400 mg.

Bij patiënten die hemodialyse of CAPD ondergaan, bedraagt de maximale dagelijkse intraveneuze dosis eveneens 400 mg. Op dagen van hemodialyse moet de dosis ná de dialyse gegeven worden.

### ***Verminderde leverfunctie***

Bij een verminderde leverfunctie hoeft de dosering niet te worden aangepast.

### ***Verminderde nier- en leverfunctie***

Dosisaanpassing volgens de nierfunctie. Controle van de hoeveelheid actieve substantie in het bloed geeft de meest betrouwbare basis voor dosisaanpassing.

### ***Bejaarde patiënten***

Gezien de hogere plasmaspiegels bij bejaarde patiënten lijkt het beter om een dosis te bepalen aan de hand van de creatinineklaring en de ernst van de ziekte.

### ***Pediatrische patiënten***

Acute lagere luchtweginfecties veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa* bij kinderen en adolescenten (5-17 jaar) met cystische fibrose:

Intraveneuze toediening tweemaal daags van 15 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 maal per dag (maximum 1200 mg per dag).

Ook sequentiële therapie kan worden aangewend. De posologie is als volgt:

Intraveneuze toediening tweemaal daags van 15 mg/kg lichaamsgewicht of 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 maal per dag (maximum van 1200mg per dag), gevolgd door tweemaal daags orale toediening.

De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 10-14 dagen.

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

### 4.3 Contra-indicaties

Ciprofloxacin Fresenius Kabi is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met een overgevoeligheid voor ciprofloxacin, chinolinecarbonzuurderivaten of andere hulpstoffen
- kinderen jonger dan 5 jaar. Over de veiligheid en het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen, zie ook rubriek 4.4.
- kinderen en groeiende adolescenten, uitgezonderd de behandeling van acute pulmonaire exacerbatie van cystische fibrose bij kinderen van 5-17 jaar.
- zwangerschap en het geven van borstvoeding
- patiënten met een voorgeschiedenis van peesstoornissen tijdens de toediening van fluorochinolone

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Nieren en urinewegen*

Kristallurie gerelateerd aan het gebruik van ciprofloxacin werd gemeld. Patiënten die ciprofloxacin krijgen moeten goed gehydrateerd worden en overmatige alkaliniteit van de urine moet vermeden worden.

#### *Bloed- en lymfestelsel*

Patiënten met een familiale voorgeschiedenis of met reële defecten in de glucose-6-fosfaat dehydrogenase werking zijn vatbaar voor hemolytische reacties met chinolonen. Aldus met ciprofloxacin met voorzichtigheid gebruikt worden bij deze patiënten.

#### *Centrale zenuwstelsel*

Zoals voor andere fluorochinolonen het geval is, dient men bij gebruik van Ciprofloxacin Fresenius Kabi rekening te houden met specifieke bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel. Bij patiënten met epilepsie of andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel (zoals een verlaagde convulsiedrempel, epileptische aanvallen in het verleden, verminderde doorbloeding in de hersenen, anatomische veranderingen in de hersenen of een beroerte) mag ciprofloxacin alleen gebruikt worden na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen, aangezien de kans op bijwerkingen van het centrale zenuwstelsel voor deze patiënten een groter risico oplevert.

De bijwerkingen treden soms al op na de eerste toediening van ciprofloxacin. In sommige gevallen geeft depressie of psychose aanleiding tot zelfverminking. In dat geval moet het gebruik van ciprofloxacin onmiddellijk worden gestopt en de behandelend arts worden gewaarschuwd.

#### *Hartaandoeningen*

Aangezien ciprofloxacin in verband wordt gebracht met zeer zeldzame gevallen van QT-verlenging (zie rubriek 4.8) moeten patiënten met een risico op “torsade de pointes” ritmestoornissen met de nodige voorzichtigheid behandeld worden.

#### *Kinderen en adolescenten*

Evenals andere geneesmiddelen in deze groep bleek ciprofloxacin gewrichtsaandoeningen te veroorzaken in gewichtdragende gewrichten van onvolgroeide dieren. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en opgroeiende adolescenten. Derhalve wordt in het algemeen het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen niet aanbevolen, met uitzondering van cystische fibrose patiënten (zie rubriek 4.1).

#### *Maagdarmkanaal*

Wanneer tijdens of na de behandeling met ciprofloxacin of een ander fluorochinolon ernstige en lang aanhoudende diarree ontstaat, dient rekening te worden gehouden met pseudo-membraneuze colitis (levensbedreigend met mogelijk fatale afloop). In zo'n geval moet de therapie met ciprofloxacin onmiddellijk worden gestaakt en een geëigende behandeling worden gestart. Middelen die de peristaltiek remmen zijn gecontra-indiceerd. De concentratie van transaminasen of alkalisch fosfatase kan tijdelijk verhoogd zijn of er kan cholestatische icterus optreden, met name bij patiënten die eerder leverstoornissen hadden.

### ***Spier/skeletstelsel***

Indien er enige aanwijzing is voor het ontstaan van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling) dient de toediening van ciprofloxacin of andere fluorochinolonen onmiddellijk te worden gestopt, de aangetaste extremiteit dient niet belast te worden en een arts geraadpleegd. Heel zelden is gedeeltelijke of volledige ruptuur (van met name de achillespees) gemeld, voornamelijk bij ouderen die tevoren systemisch behandeld waren met glucocorticoiden.

Ciprofloxacin kan exacerbatie van de symptomen van Myasthenia gravis veroorzaken. Daarom moet bij het optreden van enig symptoom van een exacerbatie van Myasthenia gravis een arts worden geraadpleegd.

### ***Fotosensibiliteit***

Bij patiënten bleken ciprofloxacin en andere fluorochinolonen fotosensibiliteit te kunnen veroorzaken. Daarom wordt geadviseerd langdurige blootstelling aan zonlicht of UV-licht te vermijden tijdens de behandeling met ciprofloxacin. Wanneer dit echter niet mogelijk is, dient de patiënt te worden geadviseerd crème te gebruiken die tegen de zon beschermt. Bij het optreden van fotosensibiliteit dient de behandeling te worden gestopt.

### ***Overgevoeligheid***

In sommige gevallen traden overgevoelighedsreacties en allergische reacties al na de eerste toediening op. Men dient dan direct een arts te raadplegen.

Anafylactische/anafylactoïde reacties kunnen in heel zeldzame gevallen overgaan in een levensbedreigende shock, soms al na de eerste toediening. In dat geval moet de behandeling met ciprofloxacin gestopt worden en een medische behandeling voor shock gestart.

### ***Lokale reactie***

Lokale reacties bij intraveneuze toediening van ciprofloxacin zijn gemeld. Deze reacties komen vaker voor wanneer de inlooptijd 30 minuten of minder bedraagt. Ze kunnen zich voordoen als lokale huidreacties die snel verdwijnen na beëindigen van de infusie.

Verdere intraveneuze toediening is niet gecontraïndiceerd tenzij de reacties opnieuw optreden of verergeren.

Ciprofloxacin heeft enige activiteit tegen *Mycobacterium tuberculosis*. Hierdoor kan bij patiënten onder ciprofloxacin behandeling, staalname in een vals negatieve cultuur resulteren.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi bevat 15.1 mmol (347 mg) natrium per 100 ml oplossing voor intraveneuze infusie. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten op een gecontroleerd natrium dieet.

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

### **Probenecid**

Probenecid inhibeert de renale excretie van ciprofloxacin, wat resulteert in een verhoging van de ciprofloxacin plasmaconcentraties.

### **CYP1A2**

Ciprofloxacin remt CYP1A2 en kan hierdoor een toename van de serumconcentratie veroorzaken van gelijktijdig toegediende middelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bijv. theofylline, clozapine, tacrine, ropinirol en tizanidine). Bij patiënten die deze middelen tegelijk met ciprofloxacin gebruiken, moet daarom nauwkeurig worden gelet op klinische tekenen van overdosering. Het kan nodig zijn de serumconcentraties vast te stellen, vooral in het geval van theofylline en indien nodig aan te passen. De interactie tussen theofylline en ciprofloxacin kan levensbedreigend zijn.

### **Andere xanthine derivaten**

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) werden verhoogde serumconcentraties van deze xanthine derivaten gerapporteerd.

### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en fenytoïne kan resulteren in verhoogde of verlaagde fenytoïne serumconcentraties, waardoor de opvolging van deze concentraties aangeraden is.

### Methotrexaat

Renaal tubulair transport van methotrexaat kan worden geïnhibeerd door gelijktijdige toediening van ciprofloxacin, wat mogelijk kan leiden tot verhoogde methotrexaat plasmaconcentraties. Dit kan het risico op aan methotrexaat gelinkte toxische reacties verhogen. Bijgevolg dienen patiënten onder methotrexaat therapie zorgvuldig opgevolgd indien gelijktijdige ciprofloxacin therapie geïndiceerd is.

### Cyclosporine

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en cyclosporine werd in afzonderlijke gevallen een voorbijgaande verhoging van de serumcreatinineconcentratie waargenomen. Derhalve moet bij deze patiënten de serumcreatinineconcentratie frequent (tweemaal per week) worden gecontroleerd.

### Orale anticoagulantia (bvb. warfarine)

Net als andere quinolonen kan ciprofloxacin het effect van coumarine derivaten, waaronder warfarine, versterken. In het geval van gelijktijdige toediening van deze producten zouden de protrombintijd (PT) of andere geschikte coagulatie tests dienen opgevolgd te worden. Indien nodig dient de initiële dosis aan anticoagulant hierbij aangepast.

### Glibenclamide

In bepaalde gevallen kan ciprofloxacin – bij gelijktijdig gebruik – de werking van glibenclamide versterken (hypoglycemie).

### NSAIDs

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat combinatie van heel hoge doses fluorochinolonen en bepaalde NSAID's (echter niet met acetylsalicylzuur) kan leiden tot convulsies.

### Mexiletine

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en mexiletine kan leiden tot verhoogde mexiletine plasmaconcentraties.

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap:

Gebruik tijdens de zwangerschap is gecontraïndiceerd. Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap. Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of andere bijwerkingen na gebruik van ciprofloxacin of andere chinolonen in het eerste trimester. Teratogene effecten zijn ook dierexperimenteel niet gevonden. Bij juveniele en prenataal aan chinolonen blootgestelde dieren zijn effecten op het immature kraakbeen gevonden. Omdat onbekend is hoe groot het risico hiervoor bij de mens is moet Ciprofloxacin Fresenius Kabi niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding:

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Door het risico op arthropathie en andere mogelijke ernstige toxiciteit bij de zogende baby, is ciprofloxacin tijdens de borstvoeding gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Ciprofloxacin Fresenius Kabi heeft minieme tot matige effecten op het vermogen om machines te besturen en te bedienen. Wanneer er bijwerkingen op het centrale zenuwstelsel, zoals duizeligheid, optreden, dient actieve verkeersdeelname, resp. het bedienen van gevaarlijke machines achterwege te blijven.



## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen werden gerapporteerd bij 5-14% van de patiënten aan wie ciprofloxacin werd toegediend. De meest frequente bijwerkingen doen zich voor ter hoogte van het gastro-intestinaal stelsel en het centrale zenuwstelsel.

De volgende bijwerkingen werden geobserveerd:

In deze rubriek worden bijwerkingen als volgt gedefinieerd:

zeer vaak	(>1/10)
vaak	(>1/100, <1/10)
soms	(>1/1000, <1/100)
zelden	(>1/10 000, <1/1000)
zeer zelden, inbegrepen geïsoleerde gevallen	(<1/10 000)

Binnen elke frequentie groep werden de bijwerkingen met dalende ernst weergegeven.

### ***Infecties en infestaties***

Soms: monoliasis

### ***Bloed- en lymfestelsel aandoeningen***

Soms: eosinofilie, leukopenie

Zelden: leukopenie (granulocytopenie), anemie, leukocytose, veranderde protrombinewaarden, trombocytopenie, trombocytemie (trombocytose).

Zeer zelden: hemolytische anemie, pancytopenie, agranulocytose

### ***Immuunsysteemaandoeningen***

Zelden: oedeem (perifeer-, angio-, faciaal-), allergische reactie, geneesmiddelenkoorts, anafylactoïde (anafylactische) reactie

Zeer zelden: longoedeem bij shock (anafylactische; levensbedreigend), jeukende uitslag, serumziekte-achtige verschijnselen.

### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen***

Zelden: hyperglycemie

### ***Psychische stoornissen***

Zelden: angst, nachtmerries, depressie, hallucinaties.

Zeer zelden: psychotische reacties

### ***Zenuwstelselaandoeningen***

Vaak: smaakverandering, duizeligheid, hoofdpijn, slapeloosheid, agitatie, verwarring.

Zelden: smaakverlies (verminderde smaak), paresthesieën (perifere paralgesie), tremor (trillen), convulsies, migraine.

Zeer zelden: parosmie (verminderde reuk), anosmie (gewoonlijk reversibel na onderbreking), grand mal convulsie, abnormale (instabiele) gang, intracranieële hypertensie.

### ***Oogaandoeningen***

Zelden: verminderd gezichtsvermogen, diplopie, chromatopsie

### ***Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen***

Zelden: tinnitus, voorbijgaand gehoorverlies (vooral hoge frequenties).

### ***Hartaandoeningen***

Zelden: tachycardie.

In zeer zeldzame gevallen werden ventriculaire arythmieën, QT-interval verlenging en ‘torsades de pointes’ gerapporteerd. Deze gevallen werden hoofdzakelijk geobserveerd bij patiënten met een verder risico voor QTc verlenging.

#### ***Bloedvataandoeningen***

Soms: (thrombo)phlebitis

Zelden: syncope (flauwvallen), vasodilatatie (warmtestuwing)

Zeer zelden: vasculitis (petechiën, hemorrhagische bullae, papels, korstvorming).

#### ***Ademhalingsstelsel-, borstkas en het mediastinum-aandoeningen***

Zelden: dyspnoe, larynxoedeem

#### ***Maagdarmstelselaandoeningen***

Vaak: misselijkheid, diarree

Soms: braken, dyspepsie, flatulentie, anorexie, abdominale pijn

Zelden: pseudomembraneuze colitis, moniliasis (oraal)

Zeer zelden: moniliasis (gastro-intestinaal), pancreatitis

#### ***Lever- en galaandoeningen***

Zelden: geelzucht, cholestatische icterus

Zeer zelden: hepatitis, levercelnecrose (zeer zelden resulterend in levensbedreigende leverfunctieuitval)

#### ***Huid- en onderhuidaandoeningen***

Vaak: huiduitslag

Soms: pruritis, maculopapillaire uitslag, urticaria

Zelden: fotosensibiliteit

Zeer zelden: erythema nodosum, erythema multiforme (minor), Stevens-Johnson syndroom, necrolyse van de epidermis (syndroom van Lyell).

#### ***Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen***

Soms: arthralgie (gewrichtspijn).

Zelden: myalgie (spierpijn), gewrichtstoornis (opgezwollen gewrichten)

Zeer zelden: tendinitis (met name van de achillespees), gedeeltelijke of volledige peesrupturen (met name van de achillespees), verergering van de symptomen van myasthenia.

#### ***Nier- en urinewegaandoeningen***

Zelden: acuut nierfalen, afwijking in nierfunctie, vaginale moniliasis, hematurie, kristalurie, interstitiële nefritis

#### ***Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen***

Soms: asthenie (algemeen gevoel van slapte, vermoeidheid), reactie op injectieplaats

Zelden: transpireren.

#### ***Onderzoeken:***

Soms: verhoging van bloed creatine concentraties, verhoging van bloed urea, abnormale leverfunctie testresultaten (verhoogde SGOT en SGPT), bilirubinemie en verhoogde alkaline fosfatase.

Zeer zelden: verhoging van de amylase/lipase niveau's.

## **4.9 Overdosering**

Bij acute en extreme overdosering werd reversiebele nierbeschadiging geobserveerd. Een overdosis van 12 g, aanleiding gevend tot milde toxiciteitssymptomen, werd gerapporteerd.

De volgende symptomen van overdosering kunnen voorkomen: duizelingen, termor, hoofdpijn, vermoeidheid, stuipen, hallucinaties, verwardheid, gastroïntestinale stoornissen, lever- en nierafwijkingen, crystallurie, haematurie.

De patiënt dient nauwlettend te worden geobserveerd en symptomatisch te worden behandeld. Er moet voor voldoende hydratatie worden gezorgd. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (minder dan 10%) wordt uit het lichaam verwijderd na hemodialyse of peritoneale dialyse.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: quinolone antibiotica  
ATC-code: J01MA02.

#### Werkingswijze:

Ciprofloxacin is *in vitro* werkzaam tegen een groot aantal gram-negatieve aërobe bacteriën waaronder *P. aeruginosa*. Het is ook werkzaam tegen gram-positieve organismen, zoals stafylokokken en streptokokken. Anaëroben zijn in het algemeen minder gevoelig. Ciprofloxacin heeft een snelle bactericide werking, zowel in de groeifase als in de rustfase. Tijdens de groeifase van bacteriën vindt een gedeeltelijk oprollen en ontvouwen van chromosomen plaats. Het enzym DNA-gyrase speelt een beslissende rol in dit proces. Ciprofloxacin remt DNA-gyrase wat resulteert in remming van DNA-synthese.

#### Resistentie mechanisme

Resistentie voor ciprofloxacin ontwikkelt zich stapsgewijs (multiple-step type). Overdraagbare plasmide gemedieerde quinolone resistentie, gelinkt aan qnr, werd gedetecteerd in quinolone-resistente klinische stammen van *E. coli* en *Klebsiella* spp.

Vanwege zijn werkingsmechanisme vertoont ciprofloxacin geen kruisresistentie met andere belangrijke, chemisch verschillende groepen van stoffen, zoals bèta-lactam antibiotica, aminoglycosiden, tetracyclines, macroliden en polypeptiden, sulfonamiden, trimethoprim en nitrofurantoïne.

Binnen de groep van chinolonen is kruisresistentie waargenomen.

Ontwikkeling van resistentie tegen ciprofloxacin en andere fluorochinolonen is waargenomen in stafylokokken, in het bijzonder methicilline-resistente *S. Aureus*, *P. Aeruginosa*, *E. Coli* en *E. Faecalis* (zie gevoeligheidstabel).

Voornamelijk patiënten die langdurig moeten worden behandeld (bv. bij cystische fibrose, osteomyelitis) of patiënten die extreem gevoelig zijn voor infecties (bv. bij selectieve profylaxe bij bepaalde groepen neutropene patiënten, kunstmatige beademing) lopen het grootste gevaar. Het percentage resistente stammen kan aan grote lokale variatie onderhevig zijn. Daarom wordt regelmatige resistentiepeiling aanbevolen.

#### Breekpunten:

Volgens EUCAST werden de volgende breekpunten voor aërobe bacteriën gedefinieerd voor ciprofloxacin:

- Enterobacteriaceae:  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *Pseudomonas* spp.  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *Acinetobacter* spp.  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *S. pneumoniae*  $\leq 0,125$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 2$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *Staphylococcus* spp.  $\leq 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *H. influenzae* and *M. catarrhalis*  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *Neisseria gonorrhoea*  $\leq 0,03$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 0,06$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;
- *N. meningitidis*  $\leq 0,03$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelig,  $> 0,06$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistent;

Niet soort-gerelateerde breekpunten zijn  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  voor gevoelige,  $> 1$   $\mu\text{g/ml}$  voor resistente organismen.

De prevalentie van verworven resistentie kan voor de geselecteerde micro-organismen geografisch en in tijd variëren. Daarom is het aangewezen om vooral bij ernstige infecties, zich te baseren op lokale informatie met betrekking tot resistentie. Indien nodig dient het advies van een expert ingewonnen, met name indien de lokale resistentieprevalentie voor bepaalde infectietypes op zijn minst twijfelachtig kan genoemd worden.

Vaak gevoelige soorten
Gram-positieve soorten
Bacillus anthracis
Gram-negatieve aërobe soorten
Citrobacter spp.
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Haemophilus influenzae
Moraxella spp.
Moraxella catarrhalis
Morganella spp.
Morganella morganii
Proteus spp.
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Salmonella spp.
Serratia liquefaciens
Serratia marcescens
Shigella spp.
Shigella flexneri
Shigella sonnei
Soorten waarbij de verworven resistentie mogelijk een probleem kan vormen
Gram-positieve aerobe bacteriën
Coagulase-negatieve staphylococcus
Enterococcus faecalis
MRSA*
Staphylococcus aureus
Staphylococcus aureus (methicilline gevoelig)
Streptococcus spp.
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
S. pneumoniae PEN-R
Streptococcus pyogenes
Gram-negatieve aërobe bacteriën
Acinetobacter spp.
Acinetobacter baumannii
Campylobacter spp.
Campylobacter jejuni
Enterobacter spp.
Enterobacter aerogenes
Enterobacter spp. ,Amp-C producerend
Escherichia coli
E.coli ESBL producine
Klebsiella pneumonia
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae, ESBL producerend
Neisseria gonorrhoeae

Pseudomonas aeruginosa
Inherent resistente organismen
Gram-positieve aërobe bacteriën
Enterococcus spp.
Enterococcus faecium
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus haemolyticus
Gram-negatieve aërobe bacteriën
E. coli, multi resistent
Providencia spp.
Stenotrophomonas maltophilia
Andere pathogenen
Ureaplasma urealyticum
Anaëroben
Bacteroides fragilis

\* MRSA is zeer waarschijnlijk resistent tegen ciprofloxacine. Het is bijgevolg tegenaangewezen om, tenzij indien het organisme een bekende gevoeligheid heeft, ciprofloxacine aan te wenden bij vermoede of vastgestelde MRSA infecties.

Afkortingen:

ESBL: Extended spectrum Beta-lactamases

MRSA: methicilline resistente Staphylococcus aureus

### **Andere informatie:**

Een dierexperimentele studie waarin rhesusapen werden blootgesteld aan inhalatieanthrax toonde aan dat, wanneer deze dieren één dag na challenge tweemaal daags gedurende 30 dagen werden behandeld met ciprofloxacine, acht van de negen dieren het experiment overleefden. De MIC van de in dit experiment gebruikte *Bacillus anthracis* stam voor ciprofloxacine was 0.08 µg/ml. Gezien het feit dat de MIC<sub>90</sub> van 70 onderzochte *Bacillus anthracis* stammen voor ciprofloxacine varieerde van 0.03-0.06 µg/ml is het aannemelijk dat de waargenomen effectiviteit in rhesusapen zich waarschijnlijk niet beperkt tot deze stam maar in het algemeen ook voor andere *Bacillus anthracis* stammen zal gelden. Er zijn onvoldoende klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit van ciprofloxacine bij de behandeling van anthrax bij de mens. De behandelend arts wordt verwezen naar de vigerende nationale en/of internationale consensusdocumenten over de behandeling van anthrax.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Absorptie:

Ciprofloxacine wordt na orale toediening snel en goed opgenomen. De maximale serumconcentratie wordt 0,5-2 uur na inname van 50-1000 mg p.o. bereikt en varieert van 0,3-5,9 mg/l. Er is een lineaire correlatie tussen dosis enerzijds en plasmaconcentratie en AUC anderzijds. De biologische beschikbaarheid van ciprofloxacine ligt tussen 70% en 85%.

De biologische beschikbaarheid is lager bij gelijktijdig gebruik van antacida, die aluminium- en/of magnesiumhydroxide bevatten, en calcium- en ijzerzouten.

Bij herhaalde toediening (tweemaal daags) treedt geen accumulatie op. De serumconcentratie ligt 12 uur na i.v. toediening van 200 mg nog boven de MIC-waarden van de meeste klinisch belangrijke pathogenen (ca. 0,1 µg/ml).

Distributie:

Onder steady-state omstandigheden ligt het schijnbare verdelingsvolume van ciprofloxacin tussen 1,7 en 2,7 l/kg. Dit relatief grote verdelingsvolume wijst op sterke weefsel- en vloeistofpenetratie. Dit geldt met name voor gal, nier, galblaas en leverweefsel.

Concentraties in longweefsel, gynaecologische weefsels en prostaatweefsel en –vloeistof waren eveneens beduidend hoger dan de serumconcentratie.

De ciprofloxacinconcentratie in blaarvocht, lymfe, neussceet, peritoneaal vocht, speeksel en vetweefsel is ongeveer de helft van de serumconcentratie. De ciprofloxacinconcentratie in het sputum bedraagt 50-70% van de serumconcentratie.

Dierexperimenteel is gebleken dat ciprofloxacin de placenta passeert en in de moedermelk overgaat.

De plasma-eiwitbinding van ciprofloxacin ligt tussen 16% en 28% en is niet afhankelijk van concentratie en pH (bepaald m.b.v. ultrafiltratie).

Biotransformatie:

Ciprofloxacin wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden. Een deel wordt omgezet tot desethyleen-, sulfo-, oxo- en formylciprofloxacin. Alle metabolieten zijn actief, maar minder dan ciprofloxacin.

Eliminatie:

Ciprofloxacin wordt na orale toediening voor ca. 70% en na i.v. toediening voor ca. 77% onveranderd uitgescheiden. Na orale toediening wordt 45% onveranderd via de urine en 25% via de feces uitgescheiden. Na i.v. toediening wordt 62% onveranderd via de urine en 15% via de feces uitgescheiden. Ciprofloxacin wordt na orale toediening voor 19% en na i.v. toediening voor 12% in de vorm van metabolieten via urine en feces uitgescheiden. Het grotere metabolietenaandeel na orale toediening wijst op enig first-pass metabolisme, waarbij vooral sulfociprofloxacin wordt gevormd.

De totale lichaamsklaring van ciprofloxacin is onafhankelijk van de dosis en blijft onveranderd bij meervoudige toediening. De renale klaring bedraagt 60%-70% van de totale lichaamsklaring en is ca. 3 keer groter dan de creatinineklaring. De renale klaring verloopt via glomerulaire filtratie en actieve tubulaire secretie.

De eliminatiehalfwaardetijd van ciprofloxacin ligt na enkelvoudige en meervoudige orale dosering tussen 3,4 en 6,9 uur. Na enkelvoudige en meervoudige i.v. dosering ligt de eliminatiehalfwaardetijd tussen 3 – 4,6 uur.

Kenmerken bij patiënten:

Bij patiënten met ernstig nierfalen (creatinineklaring <30ml/min) kan de eliminatiehalfwaardetijd tot 2 maal langer zijn.

De eliminatiehalfwaardetijd van ciprofloxacin verandert niet met de leeftijd.

De farmacokinetiek van ciprofloxacin in kinderen met cystische fibrose is verschillend van deze in kinderen zonder deze aandoening. De aanbevelingen met betrekking tot de dosering zijn enkel van toepassing voor kinderen met cystische fibrose. Orale toediening van 20 mg/kg tweemaal daags bij kinderen met cystische fibrose resulteert in een blootstelling die vergelijkbaar is met deze bij volwassenen die tweemaal daags een dosis van 750 mg toegediend krijgen.

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

Net zoals bij andere gyrase inhibitoren kan ciprofloxacin toediening tijdens de groeifase bij juveniele dieren in gewrichtsschade resulteren. Ciprofloxacin is potentieel neurotoxisch en veroorzaakt reversiebele afwijkingen van de testes bij hoge doseringen. Mutageniteit van ciprofloxacin was niet aangetoond in mutageniteitsstudies. Echter, zoals enkele andere quinolones is ciprofloxacin fototoxisch in dieren bij humaan relevante blootstellingswaarden. De fototoxische, fotomutagene en fotocarcinogene potentiaal van ciprofloxacin is vergelijkbaar met die van andere gyrase-remmers. Andere preklinische effecten werden enkel geobserveerd bij dosissen die ver boven de maximale blootstelling bij de mens lagen, zodat deze voor de menselijke veiligheid verwaarloosbaar zijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumchloride  
Zwavelzuur  
Natriumhydroxide voor pH aanpassing  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Ciprofloxacin Fresenius Kabi kan niet worden gemengd met oplossingen die niet stabiel zijn bij een pH van ca. 4.

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen tenzij met de producten vermeld in rubriek 6.6

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden

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

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

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

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

Heldere flexibele polyolefine zak met aluminium overzak.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 100mg/50ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes: 1, 5, 10, 20, 30 of 40 zakken.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 200mg/100ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes: 1, 5, 10, 20, 30 of 40 zakken.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi 400mg/200ml oplossing voor infusie:

Verpakkingsgroottes: 1, 5, 10, 20, 30 of 40 zakken.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten verkrijgbaar zijn.

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

Gebruik enkel heldere oplossingen en onbeschadigde containers.

Voor eenmalig gebruik. Na gebruik resterende oplossing dient conform de heersende regelgeving verworpen. Onmiddellijk na het openen van de zak gebruiken.

Geen verdunningen maken in glazen flessen.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi is verenigbaar met isotone natriumchloride oplossing, Ringer oplossing, Ringer lactaat oplossing, 50 mg/ml (5%) of 100 mg/ml (10%) glucose oplossing of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing met 2,25 mg/ml (0.225%) of 4,5 mg/ml (0.45%) natrium chloride oplossing. De verenigbaarheid met deze oplossingen werd aangetoond in mengverhoudingen van 1/1 tot 1/4, hetgeen overeenkomt met concentraties van 0.4 tot 1 mg/ml.

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

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

## **7. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**8. Nummers van de vergunning voor het in de handel brengen**

[nationaal te implementeren]

**9. Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

[nationaal te implementeren]

**10. Datum van herziening van de tekst**

[nationaal te implementeren]



## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacine Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 100 mg/50 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacine waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacine.

Elke zak van 50 ml bevat 100 mg ciprofloxacine.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie  
1, 5, 10, 20, 30, 40 x 50 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.  
Lees de bijsluiter voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)

**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacin waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin.

Elke zak van 100 ml bevat 200 mg ciprofloxacin.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie

1, 5, 10, 20, 30, 40 x 100 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.

Lees de bijsluiter voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)

**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK****11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

OMDOOS

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacin waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin.

Elke zak met 200 ml bevat 400 mg ciprofloxacin.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiters voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie

1, 5, 10, 20, 30, 40 x 200 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.

Lees de bijsluiters voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)

**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK****11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Annex I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

zak

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacine Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 100 mg/50 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacine waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacine.

Elke zak van 50 ml bevat 100 mg ciprofloxacine.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie  
50 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.  
Lees de bijsluiter voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)



**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

zak

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacin waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin.

Elke zak van 100 ml bevat 200 mg ciprofloxacin.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiter voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie  
100 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.  
Lees de bijsluiter voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)

**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK****11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

zak

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (Zie Bijlage I) 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

**2. WERKZAME BESTANDDELEN**

1 ml oplossing voor intraveneuze infusie bevat:

Ciprofloxacin waterstof sulfaat overeenkomend met 2 mg ciprofloxacin.

Elke zak van 200 ml bevat 400 mg ciprofloxacin.

**3. LIJST VAN DE HULPSTOFFEN**

Natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide, water voor injecties

Bevat natrium. Zie bijsluiters voor verdere informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor intraveneuze infusie  
200 ml

**5. TOEDIENINGSWIJZE EN TOEDIENINGSWEG**

Voor intraveneuze toediening.  
Lees de bijsluiters voor gebruik.

**6. BIJZONDERE WAARSCHUWING VOOR HET BEWAREN VAN HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN HET ZICHT VAN KINDEREN**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen bewaren.

**7. ANDERE BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NOODZAKELIJK**

**8. VERVALDATUM**

EXP (MM/YYYY)

**9. BIJZONDERE BEWAARCONDITIES**

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

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

**10. BIJZONDERE VOORZORGEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN ONGEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF AFVALMATERIAAL VAN DERGELIJKE GENEESMIDDELEN, INDIEN TOEPASSELIJK**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE REGISTRATIEHOUDER**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

**12. REGISTRATIENUMMER**

[nationaal te implementeren]

**13. LOTNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE CLASSIFICATIE VOOR AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

[nationaal te implementeren]

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

## **BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

Ciprofloxacin Kabi en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie

[zie Bijlage 1 – nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin (als ciprofloxacin waterstof sulfaat)

### Lees de hele bijsluiters zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiters, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven, geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiters

1. Wat is Ciprofloxacin Kabi en waarvoor wordt het gebruikt?
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Kabi gebruikt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Kabi gebruikt?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Kabi?
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS CIPROFLOXACIN KABI EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT?

Ciprofloxacin Kabi behoort tot de antibiotica.

Ciprofloxacin Kabi wordt gebruikt voor de behandeling van ernstige en/of levensbedreigende infecties veroorzaakt door ciprofloxacin-gevoelige micro-organismen.

De volgende infecties komen in aanmerking voor intraveneuze (via het bloed) behandeling met Ciprofloxacin Fresenius Kabi:

- gecompliceerde urineweginfecties
- bepaalde infecties van de lagere luchtwegen, inclusief pneumonien
- gecompliceerde infecties van huid en weke delen
- botontsteking

#### Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Kabi kan ook gebruikt worden voor de behandeling van acute infecties van de lagere luchtwegen veroorzaakt door de bacterie *Pseudomonas aeruginosa* bij kinderen en adolescenten van 5-17 jaar met taaislijmziekte (ook wel mucoviscidose genoemd), een erfelijke aandoening aan specifieke klieren. De aandoening heeft een weerslag op de longen, zweetklieren en het spijsverteringssysteem en veroorzaakt chronische ademhalings- en spijsverteringsproblemen.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE KABI GEBRUIKT

### Gebruik Ciprofloxacin Kabi **NIET** in de volgende gevallen:

- bij bekende allergische reacties voor ciprofloxacin of de hulpstoffen van Ciprofloxacin Kabi of andere geneesmiddelen van het chinolon-type.
- bij kinderen jonger dan 5 jaar
- kinderen en opgroeiende adolescenten, uitgezonderd voor de behandeling van acute lagere luchtweginfecties veroorzaakt door de *Pseudomonas aeruginosa* bacterie bij kinderen en adolescenten tussen 5-17 jaar met cystische fibrose.
- patiënten die reeds te maken kregen met pees-aandoeningen, veroorzaakt door fluoroquinolone toediening.
- u zwanger bent of zwanger wenst te worden
- u borstvoeding geeft

### Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Kabi:

Raadpleeg uw arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen voor u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

*Alvorens de behandeling te starten* – Indien u lijdt of in het verleden geleden hebt aan één van de volgende aandoeningen:

- Convulsies (stuipen), epilepsy of een andere hersenaandoening, bijvoorbeeld een verminderde hersendoorbloeding, beroerte of verhoogde gevoeligheid voor stuipen, omdat eventuele bijwerkingen van ciprofloxacin voor de hersenen schadelijk kunnen zijn.
- Levensbedreigende verhoging van het hartritme (torsade de pointes). Indien u aan deze ziekte lijdt, dient u uw dokter te raadplegen.
- Myastenia gravis (een bepaalde vorm van spierzwakte). Ciprofloxacin kan de symptomen van deze ziekte versterken. Daarom moet bij het optreden van elk symptoom van een verergering van myastenia gravis uw arts geraadpleegd worden.
- Leverstoornissen in het verleden: wanneer u reeds eerder leverstoornissen hebt gehad en er zich symptomen voordoen zoals gele verkleuring van de huid of ogen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Glucose-6-fosfaat dehydrogenase defect (erfelijke aandoening aan de rode bloedcellen veroorzaakt door een defect aan een enzyme). Indien u of iemand van uw familie aan deze ziekte lijdt dient u uw dokter te raadplegen. Een verregaande vernietiging van rode bloedcellen (haemolytische reacties), resulterend in anaemie, kan voorkomen. Teken van anaemie zijn een gevoel van zwakte en in meer ernstige gevallen, ademnood en een bleke huid.

*Tijdens of na de behandeling* – Indien één van de volgende situaties zich voordoen:

- U voelt zich depressief of verward na de toediening van Ciprofloxacin Kabi. In dit geval dient u direct uw arts te waarschuwen.
- Dit geneesmiddel kan tijdelijk pijn en ontsteking van de pezen, in het bijzonder van de achillespees, veroorzaken. Als u wat ouder bent of een geneesmiddel van de zogenaamde groep van de steroïden zoals hydrocortison neemt, bent u extra vatbaar voor deze bijwerking. Als u deze symptomen ervaart, spreek er dan onmiddellijk over met uw arts en rust met het desbetreffende been.
- Als u tijdens het verloop van de behandeling ernstige en voortdurende diarree hebt, eventueel met bloed en slijm, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen want u kan dan een ernstige ontsteking hebben van de dikke darm (pseudo-membraneuze colitis). Deze aandoening is levensbedreigend en kan een mogelijke fatale afloop hebben.
- Dit geneesmiddel kan uw huid gevoeliger maken voor zonlicht of UV-licht. U moet langdurige blootstelling aan sterk zonlicht vermijden en geen zonnebank of andere bron van UV-stralen



gebruiken. Indien blootstelling aan zonlicht of UV-licht onvermijdelijk is, dient u crème te gebruiken die tegen de zon beschermt. Treden er desondanks klachten op zoals koorts, uitslag, jeuken, kleine rode vlekjes op de huid, overleg dan met uw arts omdat het nodig kan zijn de behandeling te stoppen.

- Indien allergische reacties optreden na de eerste toediening van Ciprofloxacin Kabi 200 mg/100 ml dient u direct uw arts te raadplegen. Dit uit zich door een sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke/snelle pols, klamme huid, duizeligheid. In heel zeldzame gevallen kunnen deze overgevoelighedsreacties overgaan in levensbedreigende shock.
- Lokale reacties kunnen optreden na toediening van Ciprofloxacin Kabi, vooral wanneer de inlooptijd 30 minuten of minder bedraagt. Ze kunnen zich voordoen als lokale huidreacties, zoals rood worden van de huid, irritatie of pijn, die doorgaans snel verdwijnen na beëindiging van de infusie. Indien deze reacties zich opnieuw voordoen of verergeren bij een volgende infusie dan dienen geen verdere infusies meer gegeven te worden.
- Kristalurie (aanwezigheid van kristallen in de urine, resulterend in een onaangenaam gevoel bij de doorgang van urine). In dit geval dient u uw arts te contacteren voor het testen van uw urine. Bijkomend dient u ook een voldoende hoeveelheid vocht op te nemen (ongeveer 1.5 – 2 liter per dag).
- Mycobacterium tuberculosis test. Gelieve uw arts te verwittigen indien u onder ciprofloxacin therapie staat aangezien de test hierdoor een vals negatief resultaat kan vertonen.

### Gebruik van andere geneesmiddelen

Speciale voorzorgen dienen genomen indien Ciprofloxacin Kabi gelijktijdig met één van onderstaande geneesmiddelen wordt toegediend:

- Theofylline (gebruikt voor de behandeling van astma), clozapine (gebruikt voor de behandeling van schizofrenie), tacrine (gebruikt voor de behandeling van de symptomen van de ziekte van Alzheimer), ropinirol (gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson) en tizanidine (gebruikt voor de behandeling van spierspasmen). Indien u één van deze middelen tegelijk met ciprofloxacin gebruikt, zal u gecontroleerd worden op tekenen van overdosering.
- De hoger vermelde stoffen worden omgezet door een specifiek enzym (CYP1A2). Ciprofloxacin inhibeert dit enzym, waardoor het gehalte aan deze stoffen in het bloed kan toenemen.
- Sommige ontstekingsremmers (bvb. ibuprofen, naproxen, echter niet acetylsalicylzuur), indien ciprofloxacin in zeer hoge dosissen wordt toegediend. Dit kan resulteren in epileptische aanvallen.
- ciclosporine (gebruikt ter voorkoming van afstootreacties na orgaantransplantaties). In dit geval moet de nierwerking frequent (tweemaal per week) worden gecontroleerd.
- Orale anticoagulantia (gebruikt om de stolling van het bloed tegen te gaan, bvb. warfarine) Gelijktijdig gebruik kan leiden tot een verlenging van de bloedingstijd. De bloedingstijd dient daarom opgevolgd.
- glibenclamide (gebruikt bij de behandeling van suikerziekte). Ciprofloxacin kan het effect van glibenclamide versterken (te laag bloedsuikergehalte).
- Probenecid (gebruikt ter behandeling van jicht). Het ciprofloxacin gehalte in het bloed kan verhoogd worden.
- Fenytoïne (gebruikt bij de behandeling van epilepsie). De bloedconcentratie van dit geneesmiddel kan verhoogd of verlaagd worden.
- Caffeïne (gebruikt als een stimulerend middel), pentoxifylline (gebruikt bij de behandeling van circulaire stoornissen in de ledematen) en mexiletine (gebruikt voor de behandeling van een onregelmatige hartslag). De bloedconcentratie van deze producten kan verhoogd worden.
- Methotrexaat (gebruikt voor de behandeling van kanker of het onderdrukken van het immuunsysteem). Uw arts zal u opvolgen voor het onderkennen van tekenen van een methotrexaat overdosis. Ciprofloxacin kan de uitscheiding van methotrexaat via de nieren inhiberen, resulterend in een verhoogde methotrexaat bloedconcentratie.

Als één van bovenstaande situaties op u van toepassing is, kan uw arts beslissen u een ander geneesmiddel voor te schrijven of dat u een andere dosis Ciprofloxacin Kabi of het andere geneesmiddel krijgt toegediend.

Het verdient aanbeveling nooit meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd te gebruiken, zonder daarover met uw arts te overleggen.

Gelieve uw arts of apotheker in te lichten indien u geneesmiddelen inneemt of recentelijk geneesmiddelen heeft ingenomen, ook geneesmiddelen die zonder voorschrift kunnen verkregen worden.

### **Zwangerschap**

Ciprofloxacin Kabi mag niet worden toegediend tijdens de zwangerschap. Raadpleeg uw arts als u zwanger bent of zwanger wilt worden.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

### **Borstvoeding**

Ciprofloxacin wordt uitgescheiden in de moedermelk. Door het risico op misvormingen van het gewrichtskraakbeen en andere schadelijke effecten bij de zogende baby, moet de borstvoeding gestopt worden tijdens de behandeling met ciprofloxacin. Raadpleeg uw arts als u borstvoeding geeft.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Ciprofloxacin Kabi kan u minder attent maken. Als u last heeft van duizeligheid, bestuur dan geen voertuigen en bedien geen machines die oplettendheid vereisen.

### **Belangrijke informatie betreffende enkele ingrediënten van Ciprofloxacin Kabi.**

Indien u een natrium-arm dieet volgt, dient u rekening te houden met het gegeven dat 100ml Ciprofloxacin Kabi 15,1 mmol (= 347 mg) natrium bevat.

## **3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE KABI GEBRUIKT?**

### **Dosering**

De dosering van Ciprofloxacin Kabi wordt bepaald door de ernst en het type van de infectie, de gevoeligheid van de verwekker(s), en de leeftijd, het gewicht en de nierwerking van de patiënt.

De dosering voor volwassenen bedraagt normaal tweemaal daags 200 – 400 mg.

In geval van heel ernstige infecties kan de dosis verhoogd worden tot een maximum dosis van 1200 mg (400 mg driemaal daags).

### **Kinderen en adolescenten**

Bij behandeling van acute longinfecties bij taaislijmziekte veroorzaakt door de bacterie *Pseudomonas aeruginosa* bij kinderen en jongeren (5-17 jaar), wordt tweemaal daags 15 mg ciprofloxacin/kg lichaamsgewicht of driemaal daags 10 mg ciprofloxacin/kg lichaamsgewicht (maximaal 1200 mg per dag) toegediend.

### **Aanpassing van de dosering**

Als u ouder bent dan 65 jaar kan het zijn dat uw arts u een dosering geeft die gebaseerd is op uw nierfunctie en op de ernst van de ziekte.

Als u problemen met uw nieren heeft, spreek dan met uw arts hierover. Hij/Zij kan het nodig vinden om uw dosis aan te passen wegens een verminderde nierfunctie.

### **Wijze van toediening**

Ciprofloxacin Kabi moet over 60 minuten via een kortdurend intraveneus (via een ader) infuus worden toegediend.

### **Duur van de behandeling**

De duur van de behandeling met Ciprofloxacine Kabi is gebaseerd op de ernst van de infectie, het effect van de behandeling en de gevoeligheid van de ziekteverwekker(s). De behandeling zou minstens nog drie dagen na het verdwijnen van de symptomen moeten worden verdergezet. De behandeling van acute longinfecties bij kinderen en adolescenten met cystische fibrose zal 10-14 dagen duren.

#### 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacine Kabi bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

Bijwerkingen werden gerapporteerd in 5-14% van de patiënten die ciprofloxacine toegediend kregen. De meest voorkomende bijwerkingen hebben betrekking op het maag-darm stelsel, het centrale zenuwstelsel en op de huid en onderhuid.

Voor meer bijzonderheden betreffende sommige bijwerkingen, zie rubriek 2, 'Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Kabi'.

De frequentie van bijwerkingen is in volgende categorieën ingedeeld:

Zeer vaak: bij meer dan 1 op 10 patiënten

Vaak: bij meer dan 1 op 100 patiënten, maar minder dan 1 op 10 patiënten

Soms: bij meer dan 1 op 1000 patiënten, maar minder dan 1 op 100 patiënten

Zelden: bij meer dan 1 op 10000 patiënten, maar minder dan 1 op 1000 patiënten

Zeer zelden, inclusief incidentele meldingen: bij minder dan 1 op 10000 patiënten

##### ▪ Infecties en plagen

Soms: schimmelinfecties (monoliasis)

##### ▪ Aandoeningen van het bloed en het lymfatisch stelsel

Soms: bloedafwijkingen (stijging eosinofiele cellen/daling van aantal witte bloedlichaampjes) die gepaard gaan met een verhoogde gevoeligheid voor infecties (eosinofilie, leukopenie).

Zelden: bloedarmoede (anemie), aanwezigheid van te veel witte bloedcellen in het bloed (leucocytose), verandering van de protrombinewaarden (stollingsfactor), bloedafwijking (daling van aantal bloedplaatjes) gepaard gaande met blauwe plekken en bloedingsneiging (trombocytopenie), toename van het aantal bloedplaatjes in het bloed (trombocytose)

Zeer zelden: daling in aantal rode bloedcellen als gevolg van te grote afbraak van deze cellen (hemolytische anemie), te laag aantal cellen in het bloed (pancytopenie), zeer ernstige bloedafwijking (tekort aan witte bloedlichaampjes) gepaard gaande met plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond (agranulocytose)

##### ▪ Aandoeningen van het afweersysteem

Zelden: opzwellen van de ledematen en het gelaat (perifere oedeem, faciale oedeem), plots opzwellen van het gelaat of van de hals gepaard gaande met ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en roodheid, vaak als een allergische reactie (angioneurotisch oedeem), allergische reacties, koorts ten gevolge van de inname van het geneesmiddel, ernstige overgevoeligheidsreactie die ademhalingsmoeilijkheden en duizeligheid veroorzaakt (anafylactische reactie)

Zeer zelden: anafylactische shock (een levensbedreigende toestand, gekenmerkt door sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke/snelle pols, klamme huid, duizeligheid) door een plotselinge sterke vaatverwijding ten gevolge van ernstige allergische reactie op dit geneesmiddel, jeukende uitslag, koorts, gewrichtszwellingen, spierpijnen, huiduitslag (serumziekte-achtige verschijnselen)

##### ▪ Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: verhoogd suikergehalte in het bloed (hyperglycemie)

##### ▪ Stoornissen van de geestelijke functies (psychisch)

Zelden: angsten, nachtmerries, ernstige neerslachtigheid (depressie), zaken zien of horen die niet echt zijn (hallucinaties).

Zeer zelden: gestoorde controle over het eigen gedrag en handelen (psychotische reacties)

▪ **Aandoeningen van het zenuwstelsel**

Vaak: smaakverandering, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid, onrust (agitatie), verwardheid

Zelden: verminderde smaak, verstoorde gevoelswaarneming (paresthesie), beven (tremor), stuipen/toevallen (convulsies), ernstige hoofdpijn (migraine)

Zeer zelden: reukstoornis (parosmie), verlies van de reukzin (anosmie, gewoonlijk keert de reukzin terug na het stopzetten van de behandeling), aanval van stuipen (grand mal convulsie), abnormale (instabiele) gang, verhoogde druk in het hoofd (intracranieële hypertensie)

▪ **Aandoeningen van het oog**

Zelden: verstoord gezichtsvermogen zoals dubbelzien (diplopie) en het zien van alle voorwerpen in een bepaalde kleur (chromatopsie)

▪ **Aandoeningen van het oor en het middenoor**

Zelden: oorsuizen (tinnitus), voorbijgaand gehoorverlies (vooral hoge frequenties)

▪ **Aandoeningen van het hart**

Zelden: versnelde hartslag (tachycardie)

Zeer zelden: onregelmatige hartslag (ventriculaire aritmie), abnormaal electrocardiogram, levensbedreigende verhoogde hartslag (torsade de pointes). Deze neveneffecten komen hoofdzakelijk voor in patiënten met een risico voor bepaalde hartstoornissen

▪ **Aandoeningen van de bloedvaten**

Soms: aderontsteking met de vorming van een bloedstolsel, vaak te voelen als een pijnlijke wat harde streng met erboven een rode huid ((thrombo)phlebitis)

Zelden: flauwvallen (syncope), warmtestuwing (vasodilatatie)

Zeer zelden: ontsteking van een bloedvat (vasculitis), gekenmerkt door kleine puntvormige huidbloedingen (petechiën), bloederige huidblazen (hemorragische bullae), huidknobbeltjes (papels), korstvorming (eschar)

▪ **Aandoeningen van het ademhalingsstelsel en de borstkas**

Zelden: kortademigheid (dyspnoe), opzwellen van het strottenhoofd (larynx) met ademhalingsmoeilijkheden (larynxoedeem)

▪ **Aandoeningen van het maagdarmstelsel**

Vaak: misselijkheid, diarree

Soms: braken, spijsverteringsstoornissen, winderigheid (flatulentie), verlies van eetlust, buikpijn

Zelden: ernstige ontsteking van de dikke darm, resulterend in ernstige en continue diarree, met de mogelijke aanwezigheid van bloed en slijm (pseudomembraneuze colitis), schimmelinfectie in de mond (moniliasis oraal).

Zeer zelden: schimmelinfectie in het maagdarmstelsel (moniliasis gastro-intestinaal), ontsteking van de pancreas (pancreatitis)

▪ **Aandoeningen van de lever en de gal**

Zelden: geelverkleuring van de huid of het wit van de ogen: geelzucht (icterus), geelzucht door galstuwing (cholestatistische icterus)

Zeer zelden: leverontsteking (hepatitis), vernietiging van het leverweefsel (levercelnecrose, zeer zelden resulterend in levensbedreigende leverfunctie-uitval)

▪ **Aandoeningen van de huid en onderhuid**

Vaak: huiduitslag

Soms: jeuk (pruritis), vlekvormige uitslag (maculopapillaire uitslag), netelroos (urticaria)

Zelden: overgevoeligheid voor licht (fotosensibiliteit)

Zeer zelden: kleine onderhuidse bloedingen (petechiën), huiduitslag met rode (vochtige) onregelmatige vlekken (erythema (exsudativum) multiforme), pijnlijke blauwrode knobbels in de huid (erythema nodosum), ernstige overgevoeligheidsreactie met (hoge) koorts, rode vlekken op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnson syndroom), ernstige acute (overgevoeligheids)reactie gepaard gaande met koorts en blaren op de huid/verveling van de huid (Lyell syndroom)

▪ **Aandoeningen van het skeletspierstelsel, bindweefsel en botten**

Soms: gewrichtspijn (arthralgie)

Zelden: spierpijn (myalgie), gewrichtstoornis (opgezwollen gewrichten)

Zeer zelden: ontsteking van de pezen (tendinitis, met name van de achillespees), gedeeltelijke of volledige peesscheuren (met name van de achillespees), verergering van de symptomen van myasthenia gravis (een specifieke vorm van spierzwakte)

▪ **Aandoeningen van de nieren en de urinewegen**

Zelden: acuut nierfalen, afwijking in de nierfunctie, vaginale afscheiding ten gevolge van een schimmelinfectie (vaginale moniliasis), bloed in de urine (hematurie), aanwezigheid van kristallen in de urine gepaard gaande met ongemak bij het plassen (kristalurie), ontsteking van de nieren gepaard gaande met bloed in de urine, koorts en pijn in de zij (interstitiële nefritis)

▪ **Algemene aandoeningen en stoornissen op de plaats van toediening**

Soms: algemeen gevoel van slaptte, vermoeidheid (asthenie), irritatie of pijn op de plaats van injectie

Zelden: transpireren

▪ **Onderzoeken**

Soms: verhoging van het creatine- of ureum gehalte in het bloed, abnormale leverfunctie testresultaten, galpigment in het bloed (bilirubinemie) en een verhoogd bloedgehalte van een bepaald enzyme (alkaline fosfatase).

Zeer zelden: verhoogd bloedgehalte aan amylase (enzyme dat zetmeel afbreekt) en lipase (enzyme dat vetten afbreekt)

In geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld of die u als ernstig ervaart, informeer dan uw arts of apotheker.

## **5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Kabi?**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Kabi niet meer na de vervaldatum op de verpakking achter “Exp”. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

- Niet in de koelkast of vriezer bewaren.
- Bewaar de infuuszak ter bescherming tegen licht in de overzak tot op het ogenblik van gebruik.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat Ciprofloxacin Kabi**

- Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin (als ciprofloxacin waterstof sulfaat). Elke zak van 50 ml bevat 100 mg ciprofloxacin. Elke zak van 100 ml bevat 200 mg ciprofloxacin. Elke zak van 200 ml bevat 400 mg ciprofloxacin.
- De andere bestanddelen zijn natriumchloride, zwavelzuur, natriumhydroxide voor pH aanpassingen, water voor injecties.

## **Hoe ziet Ciprofloxacin Kabi er uit en de inhoud van de verpakking**

Ciprofloxacin Kabi is een steriele, heldere en kleurloze oplossing.

Ciprofloxacin wordt op de markt gebracht in een heldere flexibele polyolefine zak van 50 ml met een aluminium omzak.

Ciprofloxacin wordt op de markt gebracht in een heldere flexibele polyolefine zak van 100 ml met een aluminium omzak.

Ciprofloxacin wordt op de markt gebracht in een heldere flexibele polyolefine zak van 200 ml met een aluminium omzak.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

*Registratiehouder:*

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

*Fabrikant:*

Fresenius Kabi Norge AS

Postboks 430

N-1753 Halden

Noorwegen

## **Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:**

[zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

## **Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/YYYY}**

[to be completed nationally]

---

## **De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

Gebruik enkel heldere oplossingen en onbeschadigde containers.

Voor eenmalig gebruik. Na gebruik resterende oplossing dient conform de heersende regelgeving verworpen.

Onmiddellijk na het openen van de zak gebruiken.

Geen verdunningen maken in glazen flessen.

Ciprofloxacin Fresenius Kabi is verenigbaar met isotone natriumchloride oplossing, Ringer oplossing, Ringer lactaat oplossing, 50 mg/ml (5%) of 100 mg/ml (10%) glucose oplossing of 50 mg/ml (5%) glucose oplossing met 2,25 mg/ml (0.225%) of 4,5 mg/ml (0.45%) natrium chloride oplossing. De verenigbaarheid met deze oplossingen werd aangetoond in mengverhoudingen van 1/1 tot 1/4, hetgeen overeenkomt met concentraties van 0.4 tot 1 mg/ml.

Chemische- en fysische ingebruiksstabiliteit werd aangetoond voor 24 uur bij 25°C.

Tenzij de verenigbaarheid werd aangetoond, moeten infusievloeistoffen steeds apart worden toegediend. De gereconstitueerde oplossing dient vlak voor toediening visueel geïnspecteerd voor de vaststelling van de afwezigheid van deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing is helder en kleurloos.