

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciproxin 50 mg/ml, granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5,0 ml suspensie na reconstitutie (1 volle maatlepel) bevat 250 mg ciprofloxacin.

2,5 ml suspensie na reconstitutie (een halfvolle maatlepel) bevat 125 mg ciprofloxacin.

Hulpstoffen met bekend effect: benzylalcohol, sucrose.

Een maatlepel (5,0 ml suspensie) bevat ongeveer 1,4 g sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

Uiterlijk vóór reconstitutie:

Granulaat: witte tot lichtgelige granules

Oplosmiddel: witte tot lichtgelige suspensie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De Ciproxin 50 mg/ml orale suspensie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - exacerbatie van chronisch obstructief longlijden. Bij exacerbatie van chronisch obstructief longlijden mag Ciproxin 50 mg/ml uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties;
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën;
 - pneumonie.
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
- Urineweginfecties:
 - ongecompliceerde acute cystitis. Bij ongecompliceerde acute cystitis mag Ciproxin 50 mg/ml uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties;

- acute pyelonefritis;
- gecompliceerde urineweginfecties;
- bacteriële prostatitis.
- Infecties aan de geslachtsorganen:
 - door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*;
 - epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*;
 - ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*.
- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties als gevolg van *Pseudomonas aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose
- Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacin kan ook gebruikt worden om ernstige infecties bij kinderen en adolescenten te behandelen wanneer dit noodzakelijk wordt geacht.

De behandeling mag uitsluitend worden ingesteld door artsen die ervaring hebben met de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt bepaald op basis van de indicatie, de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid voor ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

De behandelingsduur hangt af van de ernst van de ziekte evenals van het klinische en bacteriologische verloop.

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

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

Volwassenen

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml)	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Lagere luchtweginfecties		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels 2 dd.)	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	750 mg 2 dd.	15 ml 2 dd . (drie maatlepels van 5 ml 2 dd.))	28 dagen tot 3 maanden
Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)	Ongecompliceerde acute cystitis	250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd	5 ml 2 dd. tot 10 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	3 dagen
		Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden dit komt overeen met 10 ml enkele dosis = twee 5 ml maatlepels als een enkele dosis		
	Gecompliceerde cystitis Acute pyelonefritis	500 mg 2 dd.	10 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	7 dagen

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml)	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
	Gecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen)
	Bacteriële prostatitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	2 tot 4 weken (acut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)
Infecties van de geslachtsorganen	Door gonokokken veroorzaakte urethrit en cervicitis veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg eenmalig	10 ml als een enkele dosis. (komt overeen met twee 5 ml maatlepels als een enkele dosis)	1 dag (enkele dosis)
	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	ten minste 14 dagen
Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	500 mg 2 dd	10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	1 dag

Indicaties		Dagelijkse dosis in mg	Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml)	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	500 mg 2 dd.	10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 dd.	10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	3 dagen
	Tyfuskoorts	500 mg 2 dd.	10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	5 tot 14 dagen
Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	7 tot 14 dagen
Infecties van botten en gewrichten		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)	max. 3 maanden
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciproxin moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 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	10 ml als een enkele dosis (komt over met twee maatlepels van 5 ml 2 dd. als een enkele dosis)	1 dag (enkele dosis)

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg	Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml)	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen.	500 mg 2 dd.	10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.)	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatri sche patiënten

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg en in ml Voor praktische richtlijnen over het aantal maatlepels, zie tabel A hieronder	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis, overeenkomend met 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml per elk van de twee dagelijkse toedieningen voor de 50 mg/ml suspensie	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml per elk van de twee dagelijkse toedieningen voor de 50 mg/ml suspensie	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, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,3 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 10 ml per elk van de twee dagelijkse toedieningen voor de 50 mg/ml suspensie	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, overeenkomend met 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml per elk van de twee dagelijkse toedieningen voor de 50 mg/ml suspensie	Afhankelijk van het type infectie

Tabel A: 50 mg/ml orale suspensie - Praktische richtlijnen over het aantal maatlepels dat tweemaal daags moet worden toegediend (elke 12 uur)

50 mg/ml orale suspensie ½ lepel = 125 mg ; 1 lepel = 250 mg ; 1 lepel + ½ lepel = 375 mg ; 2 lepels = 500 mg ; 2 lepels + ½ lepel = 625 mg ; 3 lepels = 750 mg (maximale dosis)		
Lichaamsgewicht (kg)	Praktische richtlijnen voor elk van de twee dagelijkse toedieningen van Ciproxin orale suspensie per aanbevolen dosis in mg/kg lichaamsgewicht en indicaties zoals hierboven vermeld	
	10 mg/kg	20 mg/kg
9 – 10 kg	½ lepel	1 lepel*
11 – 15 kg	½ lepel	1 lepel
16 – 20 kg	1 lepel	1 lepel + ½ lepel
21 – 25 kg	1 lepel	2 lepels
26 – 28 kg	1 lepel	2 lepels + ½ lepel
29 – 31 kg	1 lepel + ½ lepel	2 lepels + ½ lepel
32 – 40 kg	1 lepel + ½ lepel	3 lepels
41 -51 kg	2 lepels	3 lepels
52 – 61 kg	2 lepel + ½ lepel	3 lepels
62 kg en meer	3 lepels	3 lepels

* Het toedienen van het aantal maatlepels leidt tot een werkelijke dosis van meer dan 20% boven de aanbevolen maximale dosis per lichaamsgewicht.

Oudere patiënten

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

Patiënten met gestoorde nier- en leverfunctie

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

Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²]	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 toediening

De orale suspensie kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Als een dosis wordt gemist, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen, als er nog meer dan 6 uur resteert vóór de volgende, geplande dosis. Als er minder dan 6 uur resteren voor de volgende dosis, mag de gemiste dosis niet worden ingenomen en moet de behandeling worden voortgezet zoals voorgeschreven met de volgende, geplande dosis. Er mogen geen dubbele doses worden ingenomen om een gemiste dosis in te halen.

Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Ciproxin orale suspensie kan worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Ciproxin orale suspensie mag echter niet gelijktijdig worden toegediend met zuivelproducten (bijv. melk, yoghurt) of met mineraal verrijkte dranken (bijv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten of dranken afzonderlijk van maaltijden worden ingenomen. Daarom moet Ciproxin orale suspensie worden toegediend ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraalverrijkte dranken wanneer deze producten en dranken afzonderlijk na de maaltijden worden ingenomen, zoals aanbevolen voor geneesmiddelen die calcium bevatten (zie rubriek 4.5, paragraaf Voedings- en zuivelproducten).

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

Voor instructies over reconstitutie van het product voor toediening zie rubriek 6.6.

Uiterlijk van het gereconstitueerde product

Het gereconstitueerde product is een wit tot iets geelachtige suspensie met aardbeiengeur. Soms kan de suspensie geel-oranje druppels en ronde deeltjes bevatten.

½ maatlepel (ongeveer 2,5 ml suspensie) bevat ongeveer 125 mg ciprofloxacin.

1 maatlepel (ongeveer 5,0 ml suspensie) bevat ongeveer 250 mg ciprofloxacin.

Gebruik altijd de gemarkeerde maatlepel om de toe te dienen dosis te verkrijgen. Er mag niets toegevoegd worden aan de klaargemaakte ciprofloxacin suspensie.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacin 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 ciprofloxacin met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Door gonokokken veroorzaakte urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* isolaten.

Daarom dient ciprofloxacine alleen te worden toegediend voor de behandeling van door gonokokken veroorzaakte urethritis of cervicitis als ciprofloxacine-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten.

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

Urineweginfecties

Resistentie tegen fluorochinolonen van *Escherichia coli* – de meest voorkomende pathogeen die betrokken is bij urineweginfecties - varieert binnen de Europese Gemeenschap. Artsen worden geadviseerd rekening te houden met de lokale prevalentie van resistentie van *Escherichia coli* tegen fluorochinolonen.

Een eenmalige dosis ciprofloxacine, die kan worden gebruikt bij ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen, wordt naar verwachting geassocieerd met een lagere werkzaamheid dan een langere behandelingsduur. Hier moet des te meer rekening mee worden gehouden gezien het toenemende resistentieniveau van *Escherichia coli* tegen chinolonen.

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Pediatrische patiënten

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

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

afgewogen, mag een behandeling worden ingesteld omdat er bijwerkingen kunnen optreden die verband houden met de gewrichten en/of het omringende weefsel (rubriek 4.8).

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met 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.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

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

Tendinitis en peesruptuur

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

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacine worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld

immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met myasthenia gravis

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

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

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

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

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

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

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Aandoeningen van het gezichtsvermogen

Als het gezichtsvermogen minder wordt of als andere effecten op de ogen worden ervaren, moet onmiddellijk een oogspecialist worden geraadpleegd.

Lichtgevoeligheid

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

Epileptische aanvallen

Van ciprofloxacin is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus zijn gemeld. 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).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ciprofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie voordoen.

ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychische reacties

Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacine optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordideeën/-gedachten uitmondend in een poging tot zelfmoord of een geslaagde zelfmoord. Als depressie, psychotische reacties, aan zelfmoord gerelateerde gedachten of gedrag optreden, moet behandeling met ciprofloxacine worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen bij het gebruik van fluorochinolonen, waaronder ciprofloxacine, bij patiënten met bekende risicofactoren voor een verlenging van het QT-interval zoals bijvoorbeeld:

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

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom moet voorzichtigheid in acht worden genomen bij het gebruik van fluorochinolonen, waaronder ciprofloxacine, bij deze populaties.

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

Dysglykemie

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Gestoorde nierfunctie

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

Lever-/galstelsel

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

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

Resistentie

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

Cytochroom P450

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

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Informatie over hulpstoffen

Benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat 19,6 mg benzylalcohol in elke fles, wat overeenkomt met 19,6 mg/100 ml. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken.

Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd "gaspings" syndroom) bij jonge kinderen en pasgeborenen. Bij jonge kinderen (jonger dan 3 jaar) mag Ciproxin 50 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie daarom niet langer dan een week worden gebruikt. Bovendien moeten grote hoeveelheden benzylalcohol, vanwege het risico op ophoping en bijwerkingen (metabole acidose), alleen met voorzichtigheid en indien noodzakelijk worden gebruikt, vooral bij personen met een verminderde lever- of nierfunctie, en wordt het niet aanbevolen bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven. (zie rubriek 4.6)

Sucrosebelasting

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrose-isomaltase insufficiëntie dienen Ciproxin 50 mg/ml niet te gebruiken. Ciproxin 50 mg/ml suspensie bevat 1,4 g sucrose per maatlepel van 5 ml; hier moet rekening mee gehouden worden bij de omrekening naar dagelijkse inname. Denk hieraan bij patiënten met diabetes mellitus. Ciproxin 50 mg/ml kan schadelijk zijn voor de tanden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen

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

Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer of lanthaancarbonaat), 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 in de voeding als onderdeel van een maaltijd heeft geen significante invloed op de absorptie van ciprofloxacin (oraal). Daardoor kan Ciproxin orale suspensie worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Echter, Ciproxin orale suspensie, gelijktijdig toegediend met zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken (bijv. melk, yoghurt, met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten of dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, kan de absorptie van ciprofloxacin verminderen.

De gelijktijdige inname van zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken, die afzonderlijk van de maaltijd worden ingenomen, met Ciproxin orale suspensie moet daarom worden vermeden en Ciproxin orale suspensie dient ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken te worden toegediend wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, zoals aanbevolen voor geneesmiddelen die calcium bevatten (zie rubriek 4.2).

Zie ook de bovenstaande paragraaf Chelaatcomplexvorming.

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) wat resulteert in een kortere tijd om maximale plasmaconcentraties te bereiken. Er werd geen effect op de biologische beschikbaarheid waargenomen.

Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en omeprazol bevattende geneesmiddelen resulteert in een geringe daling van de C_{max} en AUC van ciprofloxacin.

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen was er een stijging van de tizanidineconcentratie in serum (stijging C_{max}: 7-voudig, bereik: 4- tot 21-voudig; stijging AUC: 10-voudig, bereik: 6- tot 24-voudig) bij gelijktijdige toediening met ciprofloxacin. Een verhoogde tizanidineconcentratie in serum wordt in verband gebracht met een versterkt hypotensief en sederend effect.

Methotrexaat

Het renale tubulaire transport van methotrexaat kan worden geremd door gelijktijdige toediening van ciprofloxacin, wat mogelijk leidt tot een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en een verhoogd risico van toxische reacties als gevolg van methotrexaat. Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Theofylline

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.

Ciclosporine

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

Vitamine K-antagonisten

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

Duloxetine

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

Ropinirol

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

Lidocaïne

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

Clozapine

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

Sildenafil

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

Agomelatine

In klinisch onderzoek is aangetoond dat fluvoxamine, een sterke remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, het metabolisme van agomelatine merkbaar remt wat resulteert in een 60-voudige toename van de agomelatine blootstelling. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen soortgelijke effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie 'Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

Zolpidem

Gelijktijdige toediening met ciprofloxacin kan de zolpidem bloedspiegels verhogen; gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

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).

Bovendien bevat dit geneesmiddel benzylalcohol, dit kan zich ophopen en toxiciteit geven in de foetus (zie rubriek 4.4).

Daarom wordt het niet aanbevolen om Ciproxin 50 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie te gebruiken tijdens de zwangerschap

Borstvoeding

Ciprofloxacin wordt in de moedermelk uitgescheiden. Vanwege het potentiële risico van beschadiging van de gewrichten, gebaseerd op gegevens over dieren, en omdat dit geneesmiddel ook benzylalcohol bevat, dat zich kan ophopen en een risico bij het kind dat borstvoeding krijgt niet kan worden uitgesloten, wordt Ciproxin 50 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie niet aanbevolen voor gebruik tijdens het geven van borstvoeding..

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 Ciproxin (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De

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

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische superinfecties			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte-achtige reactie	
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*		Psychomotorische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfmoordideeën/-gedachten of zelfmoordpogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, inclusief hypomanie

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Zenuwstelsel-aandoeningen*		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en Dyesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (inclusief status epilepticus zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4).
Oog-aandoeningen*			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen*			Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor		
Hartaandoeningen**			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voornamelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-verlenging), verlengd ECG QT (zie rubrieken 4.4 en 4.9)
Bloedvat-aandoeningen**			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend)	Acute, Gegenerali- seerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP) Drug Reaction met Eosinofilie en Systemische Symptomen (DRESS)
Skelet- spierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen*		Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urine-weg- aandoeningen		Nierfunctie- stoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis		
Algemene aandoeningen en toedienings- plaatsstoornis- sen*		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100, < 1/10	Soms ≥ 1/1.000, < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase	Verhoogd amylasegehalte		International normalised ratio toegenomen (bij patiënten die worden behandeld met vitamine K- antagonisten)

*Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis, peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zicht, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische populatie

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

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

In het geval van een overdosis dient een symptomatische behandeling te worden uitgevoerd. ECG-bewaking dient te worden ondernomen vanwege de mogelijkheid van QT-interval verlenging.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

Ciprofloxacin, een antibacterieel fluorochinolon, 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.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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 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 fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen.

Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeatiebarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

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>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 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 > 0,03 mg/l
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

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

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

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

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

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Shigella spp.</i> *
<i>Vibrio spp.</i>
<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> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven beschreven
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
<p>* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties.</p> <p>+ Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU landen</p> <p>(\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme</p> <p>(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 ciprofloxacin in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen.</p> <p>(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

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacinetabletten wordt ciprofloxacin 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 ciprofloxacin dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

De farmacokinetiek van ciprofloxacin orale suspensie 50 mg/ml en 100 mg/ml is vergelijkbaar met die van de tabletten.

Distributie

Eiwitbinding van ciprofloxacin is zwak (20-30%). Ciprofloxacin is grotendeels in een niet-geïoniseerde vorm in plasma aanwezig en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacin bereikt hoge concentraties in diverse weefsels, zoals de longen (epitheelvloeistof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidineblaarvloeistof) en het urogenitale stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)		
	Orale toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metabolieten (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacin fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyaseremmers.

Articulaire verdraagbaarheid

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Granulaat

Hypromellose (E464),
Magnesiumstearaat (E470b),
Polyacrylaatdispersie 30%,
Polysorbaat 20,
Povidon (E1201).

Oplosmiddel

Soja lecithine (E322),
Triglyceriden met een middellange keten,
Aardbeiensmaak (bevat benzylalcohol),
Sucrose,
Gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Aan de gemengde, uiteindelijke ciprofloxacinesuspensie mag niets worden toegevoegd

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid zoals verpakt voor verkoopdoeleinden

2 jaar

Gereconstitueerde orale suspensie

14 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Granulaat

Bewaren beneden 25°C.

Oplosmiddel

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Rechttop bewaren.

Af en toe wordt een lichtgele laag waargenomen op het oppervlak van de suiker in de suspensie. Dit heeft geen invloed op de farmaceutische kwaliteit van het product.

De gebruiksklare orale suspensie, gemaakt van deze afzonderlijke bestanddelen, is slechts 14 dagen houdbaar wanneer deze bij een omgevingstemperatuur tot 30°C of in de koelkast (2°C - 8°C) wordt bewaard. Na deze periode mag de bereide orale suspensie niet meer worden gebruikt. De bereide orale suspensie niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voor het granulaat

30 ml bruine type-3 glazen fles met witte ondoorschijnende PP/PE schroefdop (kindveilig).

Voor het oplosmiddel

150 ml witte HDPE fles met kindveilige en verzegelde PP schroefdop.

Maatlepel

Blauwe 5 ml maatlepel (PE).

Verpakkingsgrootten

Verpakking met één bruine glazen fles bevattende 7,95 g granulaat en één witte HDPE fles met 93 ml oplosmiddel. De verpakkingsgrootte wordt geleverd met een blauwe plastic maatlepel.

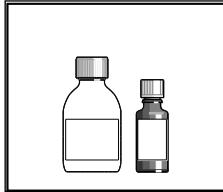
Verpakking met twee bruine glazen flessen ieder bevattende 7,95 g granulaat en twee witte HDPE flessen ieder met 93 ml oplosmiddel. De verpakkingsgrootte wordt geleverd met twee blauwe plastic maatlepels.

Verpakking met vijf bruine glazen flessen ieder bevattende 7,95 g granulaat en vijf witte HDPE flessen ieder met 93 ml oplosmiddel. De verpakkingsgrootte wordt geleverd met vijf blauwe plastic maatlepels.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

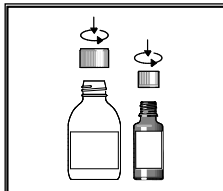
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De kleine bruine fles bevat het werkzame bestanddeel in de vorm van granulaat en de grote witte fles het oplosmiddel.

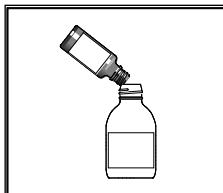


Reconstitutie

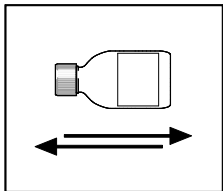
1. Open beide flessen. Kindveilige dop: Duw de dop volgens de instructies naar beneden terwijl u deze linksom draait.



2. Doe de gehele inhoud van de bruine fles (het granulaat) in de grote witte fles met de suspensievloeistof. Geen water bij de suspensie gieten!



3. Sluit de grote witte fles goed af volgens de instructies op de dop en schud flink gedurende ongeveer 15 seconden. Het correcte mengsel is nu bereid, de suspensie is klaar om te gebruiken.



De klaargemaakte suspensie innemen

Neem de voorgeschreven hoeveelheid suspensie in met de maatlepel. Niet op het granulaat in de suspensie kauwen, slik het gewoon in. Daarna kunt u wat water drinken. Sluit de fles na gebruik goed af volgens de instructies op de dop. De gebruiksklare suspensie is 14 dagen houdbaar wanneer deze in de koelkast (2°C - 8°C) of bij omgevingstemperaturen beneden 30°C wordt bewaard. Als de behandeling afgerond is, mag de suspensie niet meer worden gebruikt. **Elke keer vóór gebruik ongeveer 15 seconden goed schudden.**

De maatlepel met de markering “1/2” komt overeen met 2,6 ml en bevat 2,5 ml van de eindsuspensie en “1/1” komt overeen met 5,2 ml en bevat 5,0 ml van de eindsuspensie. De gemarkeerde maatlepel moet worden gebruikt om de benodigde voorgeschreven hoeveelheid Ciproxin orale suspensie 50 mg/ml af te meten.

Na gebruik moet de gemarkeerde maatlepel worden schoongemaakt onder stromend water met afwasmiddel, met water worden afgespoeld en daarna met een schone papieren doek grondig worden gedroogd. De lepel moet met de Ciproxin 50 mg/ml orale suspensie fles worden bewaard in de doos.

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

Bayer B.V.
Siriusdreef 36
2132 WT Hoofddorp

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

RVG 19341

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 november 1997

Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 4.5: 06 maart 2023.