Ciproxine

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciproxine 500 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg ciprofloxacine (als hydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Langwerpige, bijna witte tot licht geelachtige tabletten met vermelding van “CIP breukstreep 500” op een zijde en “BAYER” op de keerzijde.

De tabletten kunnen in gelijke dosissen verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciproxine 500 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacine.

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 Ciproxine 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 Ciproxine 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 maagdarmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*
- Inhalatie antrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Ciprofloxacine 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)

Ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine en gelijktijdige toediening van één of meer andere geschikte antibacteriële middelen nodig zijn.

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

Volwassenen

Indicaties		**Dagelijkse dosis in mg**	**Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)**
Lagere luchtweginfecties		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	750 mg 2 dd.	28 dagen tot 3 maanden
Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)	Ongecompliceerde acute cystitis	250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd	3 dagen
		Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden	
	Gecompliceerde cystitis, Acute pyelonefritis	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Gecompliceerde pyelonefritis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen)
	Bacteriële prostatitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd	2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)
Infecties van de geslachtsorganen	Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg eenmalig	1 dag (enkele dosis)
	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	ten minste 14 dagen
Infecties van het maagdarmstelsel en intra-abdominale infecties	Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder *Shigella* spp., met uitzondering van *Shigella dysenteria* type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree	500 mg 2 dd	1 dag
	Diarree, veroorzaakt door *Shigella dysenteriae* type 1	500 mg 2 dd.	5 dagen

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

Pediatrische patiënten

Indicaties	**Dagelijkse dosis in mg**	**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	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	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 500 mg per dosis	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan *Bacillus anthracis*
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis	Afhankelijk van het type infectie

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

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 tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel.
Ciproxine kan worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Ciproxine mag echter niet gelijktijdig worden toegediend met zuivelproducten (bijv. melk, yoghurt) of met mineraal verrijkte dranken (bijv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen. Daarom moet Ciproxine worden toegediend ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraalverrijkte dranken wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van 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 tabletten kan inslikken (bv. patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneuze ciprofloxacine te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

Ciprofloxacine tabletten mogen niet worden fijngemaakt en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van volwassenen en pediatrische patiënten die geen tabletten kunnen doorslikken. Bij deze patiënten kan een andere vorm (orale suspensie) worden gebruikt.

Als een dosis wordt vergeten, moet deze op elk moment worden ingenomen, maar niet later dan 6 uur vóór de volgende geplande dosis. Als er minder dan 6 uur overblijven voor de volgende dosis, mag de gemiste dosis niet worden ingenomen en moet de behandeling worden voortgezet zoals voorgeschreven bij de volgende geplande dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine worden vermeden (zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacine 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
Ciprofloxacine als monotherapie is niet geschikt voor behandeling van ernstige infecties en infecties die mogelijk het gevolg zijn van Grampositieve of anaerobe pathogenen. Bij dergelijke infecties moet ciprofloxacine met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)
Ciprofloxacine 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 vrouwen in de vruchtbare leeftijd, 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 (zie rubriek 4.8).

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

Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis
Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.
Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties
Andere ernstige infecties volgens officiële richtlijnen of wanneer, na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's, andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden of nadat een gebruikelijke therapie gefaald heeft en wanneer de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine rechtvaardigen.
Het gebruik van ciprofloxacine bij andere specifieke ernstige infecties, anders dan degenen die hierboven zijn genoemd is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

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

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten
Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die behandeld werden met ciprofloxacine (zie rubriek 4.8). Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen die secundair zijn aan een allergische of overgevoelige reactie die verband houdt met vernauwing van kransslagaders en mogelijk leidt tot een myocardinfarct.

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

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 fluorochinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.8). 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 corticosteroïden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik

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

Aorta-aneurysma en aorta 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 familiaire voorgeschiedenis van aneurysma of aangeboren hartklepziekte of bij patiënten bij wie een reeds bestaand(e) aorta aneurysma en/of aorta dissectie of hartklepziekte zijn/is vastgesteld of bij aanwezigheid van andere risicofactoren of predisponerende aandoeningen

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

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

Oogaandoeningen
Indien het zicht vermindert of enig ander effect op het oog wordt waargenomen, moet een oogarts onmiddellijk geraadpleegd worden.

Lichtgevoeligheid
Het is aangetoond dat ciprofloxacine lichtgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacine 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 ciprofloxacine is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Gevallen van status epilepticus zijn gemeld. Ciprofloxacine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen, en gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die bekendstaan om aanvallen te veroorzaken of de drempel voor epileptische aanvallen te verlagen, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5). Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacine 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 ciprofloxacine worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

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. Bij depressie, psychose, zelfmoordgedachten of gedragingen moet de 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 diabetische patiënten 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 diabetische patiënten.

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

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

Cytochroom P450
Ciprofloxacine remt CYP1A2 en kan dus tot een verhoogde serumspiegel leiden van gelijktijdig toegediende middelen die door dit enzym gemetaboliseerd worden (bv. theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Daarom moet er bij patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacine innemen heel goed gelet worden op klinische tekenen van een overdosering en kan bepaling van de serumspiegels, (bijvoorbeeld van theofylline), noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en tizanidine is gecontra-indiceerd.

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacine:

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen
Ciprofloxacine, zoals andere fluorochinolonen, 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 ciprofloxacine (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. Sevelameer of lanthaniumcarbonaat), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacine. Daarom moet ciprofloxacine ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na deze preparaten worden toegediend. De beperking geldt niet voor antacida die tot de klasse van H_2-receptorblokkers behoren.

Voedings- en zuivelproducten
Calcium in de voeding als onderdeel van een maaltijd heeft geen significante invloed op de absorptie van ciprofloxacine (oraal). Daardoor kan Ciproxine worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Echter, Ciproxine 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 ciprofloxacine verminderen.

De gelijktijdige inname van zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken die afzonderlijk van de maaltijd worden ingenomen, met Ciproxine moet daarom worden vermeden en Ciproxine 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 ciprofloxacine via de nieren. Gelijktijdige toediening van probenecide met ciprofloxacine leidt tot een verhoging van de serumspiegel van ciprofloxacine.

Metoclopramide
Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacine (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 ciprofloxacine en omeprazol bevattende geneesmiddelen resulteert in een geringe daling van de C_{max} en AUC van ciprofloxacine.

Effecten van ciprofloxacine op andere geneesmiddelen:

Tizanidine
Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacine 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 ciprofloxacine . 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 ciprofloxacine, 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) zijn verhoogde serumspiegels van deze xanthinederivaten gemeld.

Fenytoïne
Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine, 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 ciprofloxacine (zie rubriek 4.4).

Lidocaïne
Er is bij gezonde proefpersonen aangetoond dat gebruik van lidocaïne bevattende geneesmiddelen samen met ciprofloxacine, 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 ciprofloxacine optreden die gepaard gaat met bijwerkingen.

Clozapine
Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacine 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 gezamelijke 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 ciprofloxacine was gegeven. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het gelijktijdig voorschrijven van ciprofloxacine met sildenafil waarbij de risico's en voordelen in overweging moeten worden genomen.

Agomelatine
In klinische studies is aangetoond dat fluvoxamine, een sterke remmer van het CYP 450 1A2-iso-enzym, het metabolisme van agomelatine sterk remt, resulterend in een 60-voudige toename van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacine, een matige CYP 450 1A2-remmer, zijn soortgelijke effecten te verwachten bij gelijktijdige toediening (zie 'Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

Zolpidem
Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine kan de bloedspiegel van zolpidem verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze epileptische aanvallen kunnen veroorzaken of de drempel voor aanvallen kunnen verlagen
Ciprofloxacine kan epileptische aanvallen veroorzaken of de drempel voor aanvallen verlagen. Daarom moet gelijktijdige behandeling met ciprofloxacine en geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze epileptische aanvallen kunnen veroorzaken of de drempel voor aanvallen kunnen verlagen, zoals maar niet uitsluitend tramadol en selectieve serotonineheropnameremmers, worden vermeden, omdat dit het risico op aanvallen

(inclusief status epilepticus) kan verhogen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

Omdat het neurologische effecten heeft, kan ciprofloxacine invloed hebben op de reactietijd. Daardoor kan de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciproxine (orale, intraveneuze en sequentietherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van de data van zowel de orale als de intraveneuze toediening van ciprofloxacine.

Systeem/ orgaanklassen	**Vaak** ≥ 1/100 tot < 1/10	**Soms** ≥ 1/1.000 tot < 1/100	**Zelden** ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	**Zeer zelden** < 1/10.000	**Frequentie niet bekend** (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische super-infecties			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulo-cytose Pancytopenie (levens-bedreigend) 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 stofwisselings-stoornissen		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglycemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*		Psychomotorische hyper-activiteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitmondend in zelfmoord-ideeën/-gedachten of zelfmoordpo-gingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (mogelijk uitmondend in zelfmoord-ideeën/-gedachten of zelfmoord-pogingen en geslaagde zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, inclusief hypomanie
Zenuwstelsel-aandoeningen*		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoor-nissen Smaakstoor-nissen	Paresthesie en Dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (inclusief status epilepticus zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatie-stoornissen Gangstoornis Reukzenuw-stoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuro-pathie (zie rubriek 4.4).
Oogaandoeningen*			Stoornissen van het gezichtsvermogen (bijvoorbeeld diplopie)	Afwijkingen in kleur-waarneming	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*			Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor		
Hartaandoeningen**			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voor-namelijk gemeld bij patiënten met risicofactoren voor QT-ver-lenging), verlengd ECG QT (zie rubrieken 4.4 en 4.9), Kounis-syndroom
Bloedvat-aandoeningen**			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijk-heid 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	
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	Lichtgevoeligheids-reacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedrei-gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei-gend)	Acute, Gegeneralisseerde Exanthemateuze Pustulose (AGEP) Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen*		Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	
Nier- en urineweg-aandoeningen		Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo-interstitiële nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen*		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
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 en neuralgie, vermoeidheid, psychiatrische symptomen (waaronder slaapstoornissen, angst, paniekaanvallen, depressie en zelfmoordgedachten), geheugen- en concentratiestoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, 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 patiënten
De hierboven vermelde incidentie van artropathie (artralgie, artritis) verwijst naar gegevens die met onderzoeken met volwassenen verzameld zijn. Bij kinderen wordt artropathie vaak gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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

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

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

EUCAST-aanbevelingen

Micro-organismen	Gevoelig	Resistent
Enterobacteriaceae	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
Salmonella spp.	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Pseudomonas spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Acinetobacter spp	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	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

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

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

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

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

Algemeen gevoelige soorten
Aerobe Grampositieve micro-organismen *Bacillus anthracis* (1)
Aerobe Gramnegatieve micro-organismen *Aeromonas* spp. *Brucella* spp. *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilus influenzae** ***Legionella* spp.** ***Moraxella catarrhalis**** *Neisseria meningitidis* *Pasteurella* spp. *Salmonella* spp.* *Shigella* spp.* *Vibrio* spp. *Yersinia pestis*
Anaerobe micro-organismen *Mobiluncus*
Andere micro-organismen *Chlamydia trachomatis* ($) *Chlamydia pneumoniae* ($) *Mycoplasma hominis* ($) *Mycoplasma pneumoniae* ($)
SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN

Aerobe Grampositieve micro-organismen
Enterococcus faecalis ($)
Staphylococcus spp. * (2)

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

Anaerobe micro-organismen
Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Inherent resistente organismen

Aerobe Grampositieve micro-organismen
Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Aerobe Gramnegatieve micro-organismen
Stenotrophomonas maltophilia

Anaerobe micro-organismen
Behalve zoals hierboven beschreven

Andere micro-organismen
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties.
\+ Resistentiepercentage ≥ 50% in één of meer EU landen
($): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme
(1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van *Bacillus anthracis* sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op *in vitro* gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacine in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen.
(2): Meticillineresistente *S. Aureus* laten heel vaak een co-resistentie tegen fluorochinolonen zien. Het percentage resistentie tegen meticilline bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokkensoorten;en is meestal hoger bij nosocomiale kweken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.
Enkelvoudige doses van 100-750 mg leidden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties (C_{max}) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l.
Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg.
De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.
Een orale dosis van 500 mg die om de 12 uur wordt gegeven, blijkt een AUC onder de serumconcentratietijd te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

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

Biotransformatie
Lage concentraties van vier metabolieten zijn gemeld, die zijn geïdentificeerd als: desethyleenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) en formylciprofloxacine (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.
Van ciprofloxacine is bekend dat het een matige remmer is van de CYP450 1A2 iso-enzymen.

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

Uitscheiding van ciprofloxacine (% van de dosis)		
	Orale toediening	
	Urine	**Feces**
Ciprofloxacine	44,7	25,0
Metabolieten (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. Ciprofloxacine ondergaat zowel glomerulaire filtratie als tubulaire secretie. Een ernstig gestoorde nierfunctie leidt tot langere halfwaardetijden van ciprofloxacine tot 12 uur.

De niet-renale klaring van ciprofloxacine is hoofdzakelijk het gevolg van een actieve transintestinale secretie evenals metabolisatie. 1% van de dosis wordt via de gal uitgescheiden. Ciprofloxacine 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 ciprofloxacine fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacine *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyraseremmers.

Articulaire verdraagbaarheid
Zoals voor andere gyraseremmers gemeld, veroorzaakt ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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

Tabletkern:
Microkristalijne cellulose,
Crospovidone,
Maïszetmeel,
Magnesiumstearaat,
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide.

Filmomhulling:
Hypromellose,
Macrogol 4000,
Titaandioxide (E171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een van de volgende primaire verpakkingsmaterialen wordt gebruikt:
Transparante kleurloze of wit opake PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking
Transparante kleurloze of wit opake PP/aluminium blisterverpakking
Aluminium/Aluminium blisterverpakking

Verpakkingsgrootten van 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 of 500 filmomhulde tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten

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

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

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

België:	BE148461	(PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking)
	BE539555	(PP/Aluminium blisterverpakking)
	BE539546	(Aluminium /Aluminium blisterverpakking)
Luxemburg:	1999045248	
	1x 10 tabletten	0135693
	1x 20 tabletten	0135709
	1x 100 tabletten	0676547

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

Datum van eerste verlening ven de vergunning: 14 juli 1989
Datum van laatste verlenging: 5 juli 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026