

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Mylan 200 mg/100 ml, oplossing voor intraveneuze infusie 2 mg/ml
Ciprofloxacin Mylan 400 mg/200 ml, oplossing voor intraveneuze infusie 2 mg/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ml oplossing voor infusie 2 mg ciprofloxacin.

Elke 100 ml-zak bevat 200 mg ciprofloxacin.
Elke 200 ml-zak bevat 400 mg ciprofloxacin.

Hulpstoffen:

Ciprofloxacin Mylan 200 mg/100 ml bevat 5 g glucose (zie rubriek 4.4).
Ciprofloxacin Mylan 400 mg/200 ml bevat 10 g glucose (zie rubriek 4.4).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.
Heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing.
pH van de oplossing: 3,5 tot 4,6.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Mylan 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 (zie rubriek 4.4):
 - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
 - pneumonie
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
- Urineweginfecties
- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën
- Maligne otitis externa
- Infecties van botten en gewrichten
- Behandeling van infecties bij neutropene patiënten
- Profylaxe van infecties bij neutropene patiënten
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*
- Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

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.

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Na een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld. In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacine tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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 duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Lagere luchtweginfecties		400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen

	Chronische purulente otitis media	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	400 mg 3 dd	28 dagen tot 3 maanden
Urinarywegsinfecties	Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen)
	Prostatitis	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	2-4 weken (acuut)
Infecties van de geslachtsorganen	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 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	400 mg 2 dd	1 dag
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	400 mg 2 dd	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg 2 dd	3 dagen
	Tyfuskoorts	400 mg 2 dd	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	5-14 dagen
Infecties van de huid en weke delen	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	7 tot 14 dagen	
Infecties van botten en gewrichten	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	max. 3 maanden	
Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene patiënten Ciprofloxacine moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend	400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet	

Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	400 mg 2 dd	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
---	-------------	--

Kinderen en adolescenten

Indicatie	Dagelijkse dosis in mg	Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie)
Cystische fibrose	10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis	6 mg/kg 3 dd tot 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.	10 mg/kg 2 dd tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd en maximaal 400 mg per dosis.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd. en maximaal 400 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

Creatinineklaring [ml/min/1,73 m ²]	Serumcreatinine [µmol/l]	Intraveneuze dosis [mg]
> 60	< 124	zie gebruikelijke dosering
30 – 60	124 tot 168	200-400 mg om de 12 uur

< 30	> 169	200-400 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	200-400 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

Ciprofloxacin Mylan moet vóór gebruik visueel worden gecontroleerd. Deze mag niet worden gebruikt als deze troebel is.

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Mylan en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Mylan. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen. De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Indien niet binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling klinische verbetering is bereikt, moet de therapie worden heroverwogen.

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

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 ciprofloxacin stopgezet worden, en is een geschikte medische behandeling vereist.

Skeletspierstelsel

Doorgaans mag ciprofloxacin niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening als gevolg van een behandeling met een chinolon. In zeer zeldzame gevallen kan desalniettemin na microbiologische documentatie van het causatieve organisme en na de voordelen tegen de risico's te hebben afgewogen ciprofloxacin aan deze patiënten worden voorgeschreven voor de behandeling van bepaalde ernstige infecties, met name als de standaardbehandeling faalt of bij bacteriële resistentie, waarbij de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacin mogelijk rechtvaardigen. Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen. Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet. Door patiënten die ciprofloxacin kregen zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie).

Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

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 ciprofloxacin meteen worden stopgezet, en een geschikte behandeling ingesteld. Antiperistaltica zijn bij deze situatie gecontra-indiceerd.

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

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

Resistentie

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

Cytochroom P450

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

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Reactie op de plaats van injectie

Er zijn lokale reacties op de plaats van toediening gerapporteerd bij de intraveneuze toediening van ciprofloxacine. Deze reacties treden vaker op als de infusietijd 30 minuten of korter is. Deze kunnen zich uiten in de vorm van lokale huidreacties die na voltooiing van de infusie snel verdwijnen. Een volgende intraveneuze toediening is niet gecontra-indiceerd, tenzij de reacties opnieuw optreden of verergeren.

Glucosebelasting

Ciprofloxacine Mylan 200 mg/100 ml bevat 5 g glucose in 100 ml oplossing voor infusie. Ciprofloxacine Mylan 400 mg/200 ml bevat 10 g glucose in 200 ml oplossing voor infusie. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

Tizanidine mag niet samen met ciprofloxacin worden toegediend (zie rubriek 4.3). In een klinisch onderzoek met gezonde proefpersonen was er een stijging van de tizanidineconcentratie in serum (stijging C_{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 de gelijktijdige toediening van ciprofloxacin, wat mogelijk leidt tot een verhoogde plasmaspiegel van methotrexaat en een verhoogd risico van toxische reacties als gevolg van methotrexaat. Gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Theofylline

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met theofylline kan tot een ongewenste stijging van de serumspiegel van theofylline leiden. Dit kan tot bijwerkingen als gevolg van theofylline leiden, die in zeer 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 xanthinderivaten

Bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met cafeïne of pentoxifylline (oxpentifylline) zijn verhoogde serumspiegels van deze xanthinderivaten gemeld.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met fenytoïne kan tot een verhoogde of verlaagde serumspiegel van fenytoïne leiden waardoor het aanbevolen is om de geneesmiddelspiegel te controleren.

Orale anticoagulantia

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

Ropinirol

In een klinisch onderzoek is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van ropinirol met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 iso-enzym, tot een stijging van de C_{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).

Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacin met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-desmethyloclozapine 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).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld zijn misselijkheid, diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag, en reacties op de plaats van injectie en infusie.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Mylan (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 ciprofloxacin.

Systeem/ orgaanklassen	Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10	Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100	Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000	Zeer zelden < 1/10.000	Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische superinfecties	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)		

Bloed- en Lymfestelselaandoeningen		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) Serumziekteachtige reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Anorexia	Hyperglykemie		
Psychische stoornissen		Psychomotorische hyperactiviteit / agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties	Psychotische reacties (zie rubriek 4.4)	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie	Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4).
Oogaandoeningen			Stoornissen van het gezichtsvermogen	Afwijkingen in kleurwaarneming	
Evenwichtsorgan- en ooraandoeningen			Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor		
Hartaandoeningen			Tachycardie		Ventriculaire aritmie, QT-verlenging, torsades de pointes *
Bloedvataandoeningen			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	

Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarm- stelsel- aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie		Pancreatitis	
Lever- en gal- aandoeningen		Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde 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	Lichtgevoelig- heidsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levens- bedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levens- bedreigend)	
Skeletspier- stelsel-, bindweefsel- en bot- aandoeningen		Spierpijn (bijv. 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 urine- aandoeningen		Nierfunctie- stoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis		

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening)	Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase	Abnormaal protrombinegehalte Verhoogd amylasegehalte		

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

De volgende ongewenste bijwerkingen vallen onder een categorie met een hogere frequentie in de subgroepen van patiënten die een intraveneuze of sequentiebehandeling (van intraveneuze behandeling overschakelen op een orale behandeling) krijgen:

Vaak	Braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag
Soms	Trombocytopenie, trombocytose, verwardheid en desoriëntatie, hallucinaties, paresthesie en dysesthesie, epileptische aanvallen, vertigo, gezichtsstoornissen, gehoorverlies, tachycardie, vasodilatatie, hypotensie, tijdelijk gestoorde leverfunctie, cholestatische icterus, nierfalen, oedeem
Zelden	Pancytopenie, beenmergdepressie, anafylactische shock, psychische reacties, migraine, reukzenuwstoornissen, verminderd gehoor, vasculitis, pancreatitis, levernecrose, petechiae, peesruptuur

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

Van een overdosis van 12 g is gemeld dat deze tot lichte symptomen van toxiciteit leidt. Van een acute overdosis van 16 g is gemeld dat deze acuut nierfalen veroorzaakt. Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, buikkoliken, gestoorde nier- en leverfunctie evenals kristalurie en hematurie. Omkeerbare niertoxiciteit is gemeld.

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en om – indien nodig – aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed gehydrateerd worden. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluoroquinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere 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 een 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>Enterobacteriën</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1. *Staphylococcus spp.* - breekpunten voor ciprofloxacin 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 ciprofloxacin (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</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN
<u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2)

<u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <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>
* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties. + Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU landen (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van <i>Bacillus anthracis</i> sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacine in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen. (2): Meticillineresistente <i>S. aureus</i> laten heel vaak een co-resistentie tegen fluoroquinolonen 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 intraveneuze infusie van ciprofloxacine werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan

het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

De vergelijking van de farmacokinetische parameters voor een intraveneus doseringsschema van tweemaal en driemaal daags heeft geen geneesmiddelaccumulatie voor ciprofloxacin en zijn metabolieten aangetoond.

Een intraveneuze infusie van 200 mg ciprofloxacin over een periode van 60 minuten of de orale toediening van 250 mg ciprofloxacin, beide om de 12 uur toegediend, leverde een gelijke AUC onder de serumconcentratietijd op.

Met betrekking tot de AUC was een intraveneuze infusie van 400 mg ciprofloxacin om de 12 uur toegediend over een periode van 60 minuten bio-equivalent met een orale dosis van 500 mg om de 12 uur.

De intraveneuze dosis van 400 mg die om de 12 uur over een periode van 60 minuten werd toegediend, leidde tot een C_{max} die vergelijkbaar is met deze die met een orale dosis van 750 mg is waargenomen.

Met betrekking tot de AUC is een infusie van 400 mg ciprofloxacin die om de 8 uur over een periode van 60 minuten wordt toegediend equivalent met een orale behandeling met 750 mg die om de 12 uur wordt gegeven.

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.

Metabolisme

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

Eliminatie

Ciprofloxacin wordt grotendeels onveranderd uitgescheiden zowel via de nieren als, in mindere mate, met de feces.

Uitscheiding van ciprofloxacin (% van de dosis)	Intraveneuze toediening	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metabolieten (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Melkzuur (E270)

Glucose monohydraat

Zoutzuur (E507) voor het aanpassen van de pH

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Ciprofloxacin Mylan kan niet gemengd worden met oplossingen die niet stabiel zijn bij een pH van ongeveer 4. Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De geopende zak dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Het is aangetoond dat dit geneesmiddel tijdens gebruik chemisch en fysisch stabiel is gedurende 48 uur

bij 25°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient dit geneesmiddel onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden gedurende gebruik en de condities vóór gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C

Bewaren in de buitenste verpakking ter bescherming tegen licht.

Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ciprofloxacin Mylan 200 mg/100 ml

100 ml polyolefin zak met een injectie-aanprikpunt en een infusie-aanprikpunt, beschermd door zowel een polypropyleen verpakking als een ondoorzichtige verpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 20 of 30 zakken.

100 ml polyolefin zak met een injectie-aanprikpunt en een PVC/DEHP infusieset, beschermd door zowel een polypropyleen verpakking als een ondoorzichtige verpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 20 of 30 zakken.

Ciprofloxacin Mylan 400 mg/200 ml

200 ml polyolefin zak met een injectie-aanprikpunt en een infusie-aanprikpunt, beschermd door zowel een polypropyleen verpakking als een ondoorzichtige verpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 15 of 20 zakken.

200 ml polyolefin zak met een injectie-aanprikpunt en een PVC/DEHP infusieset, beschermd door zowel een polypropyleen verpakking als een ondoorzichtige verpakking.

Verpakkingsgrootten: 1, 10, 15 of 20 zakken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Aangezien de oplossing voor infusie lichtgevoelig is, mogen de infuuszakken alleen vlak vóór gebruik uit de ondoorzichtige verpakking worden genomen.

De geopende zak dient onmiddellijk gebruikt te worden.

Ciprofloxacin Mylan is verenigbaar met 9 mg/ml (0,9%) NaCl-oplossing, Ringer-oplossing, Ringer-lactaat-oplossing, 100 mg/ml (10%) glucose-oplossing en 50 mg/ml (5%) fructose-oplossing. De verenigbaarheid met deze oplossingen is vastgesteld bij ciprofloxacinconcentraties van 1 mg/ml.

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend.

Vóór toediening dient de verdunde oplossing visueel op aanwezige deeltjes of verkleuring te worden gecontroleerd. Gebruik uitsluitend een heldere, kleurloze tot enigszins gele oplossing en onbeschadigde containers.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

RVG 102414 - Ciprofloxacin Mylan 200 mg/100 ml
RVG 102417 - Ciprofloxacin Mylan 400 mg/200 ml

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

14 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST