

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Ciprofloxacin 250 mg filmomhulde tabletten]

1 filmomhulde tablet bevat 291.0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 250 mg ciprofloxacin

[Ciprofloxacin 500 mg filmomhulde tabletten]

1 filmomhulde tablet bevat 582.0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 500 mg ciprofloxacin.

[Ciprofloxacin 750 mg filmomhulde tabletten]

1 filmomhulde tablet bevat 873.0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 750 mg ciprofloxacin.

Voor een volledige lijst der hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

[Ciprofloxacin 250 mg filmomhulde tabletten]

Tabletten van 250 mg zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten, vlak aan een zijde en een breuklijn aan de andere kant.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen verdeeld worden.

[Ciprofloxacin 500 mg filmomhulde tabletten]

Tabletten van 500 mg zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, vlak aan een zijde en een breuklijn aan de andere kant.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen verdeeld worden.

[Ciprofloxacin 750 mg filmomhulde tabletten]

Tabletten van 750 mg zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, met een breuklijn aan beide kanten.

De tabletten kunnen in twee gelijke delen verdeeld worden.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
 - pneumonie
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën.
- Urineweginfecties
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis
- Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*
- Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door *Neisseria gonorrhoeae*

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

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering wordt bepaald op basis van de indicatie, de ernst en de plaats van de infectie, de gevoeligheid voor 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	Ongecompliceerde 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	500 mg 2 dd.	7 dagen
Ongecompliceerde	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)
Gecompliceerde	Pyelonefritis	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 veroorzaakte Prostatitis	500 mg, eenmalig	1 dag (enkele dosis)

urethritis	en cervicitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	ten minste 14 dagen
orchitis	Epididymo- en ontstekingen		
in het	kleine bekken bij vrouwen		
Infecties van het veroorzaakt maagdarmsstelsel en intra-abdominale waaron- infecties met	Diarree, door bacteriële pathogenen, der <i>Shigella spp.</i> , uitzondering van <i>Shigella</i>	500 mg 2 dd.	1 dag
<i>dysenteriae</i>	type 1 en		
empirische	behandeling van ernstige reizigersdiarree	500 mg 2 dd.	5 dagen
veroorzaakt	Diarree, door <i>Shigella dysenteriae</i>	500 mg 2 dd.	3 dagen
<i>type 1</i>		500 mg 2 dd.	7 dagen
veroorzaakt	Diarree, door <i>Vibrio</i>	500 mg 2 dd. tot 750mg 2 dd.	5 tot 14 dagen
<i>cholerae</i>			
	Typhuskoorts		
abdominale	Intra- infecties als		
gevolg	van		
Gramnegatieve	bacteriën		
Infecties van de huid en weke delen		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
Infecties van botten en gewrichten		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	max. 3 maanden
Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene patiënten Ciprofloxacine moet 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 <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg eenmalig	1 dag (enkele dosis)
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling		500 mg 2 dd.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

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.

Kinderen en adolescenten

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 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 <i>Bacillus anthracis</i>
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

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	> 169	250-500 mg om de 24 uur

ondergaan		(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. Ciprofloxacine tabletten dienen niet te worden ingenomen met zuivelproducten (bv. melk, yoghurt) of met mineralen verrijkt vruchtensap (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) (zie rubriek 4.5).

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacine 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 fluoroquinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacine moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, 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.

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

Van ciprofloxacin is aangetoond dat het artropathie veroorzaakt bij belaste gewrichten van onvolgroeide dieren. Veiligheidsgegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarbij ciprofloxacin bij kinderen werd gebruikt (ciprofloxacin: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkende middelen: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; leeftijdsbereik = 1 tot 17 jaar) toonden op dag +42 een incidentie van 7,2% en 4,6% aan van vermoede geneesmiddelgerelateerde artropathie (wordt onderscheiden van gewrichtsgerelateerde klinische tekenen en symptomen). Bij de opvolging na 1 jaar was de incidentie van geneesmiddelgerelateerde artropathie respectievelijk 9,0% en 5,7%. De stijging van vermoede 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 ciprofloxacin moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie. Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

Andere ernstige infecties volgens officiële richtlijnen of wanneer, na zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's, andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden of nadat een gebruikelijke therapie gefaald heeft en wanneer de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine rechtvaardigen.

Het gebruik van ciprofloxacine bij andere specifieke ernstige infecties anders dan degenen die hierboven

zijn genoemd, is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid

geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen na een

enkelvoudige dosis optreden (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie

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

Skeletspierstelsel

Doorgaans mag ciprofloxacine niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening als gevolg van een behandeling met chinolonen. In zeer zeldzame gevallen kan desalniettemin na microbiologische documentatie van het causatieve organisme en na de voordelen tegen de risico's te hebben afgewogen ciprofloxacine aan deze patiënten worden voorgeschreven voor de behandeling van bepaalde ernstige infecties, met name als de standaardbehandeling faalt of bij bacteriële resistentie, waarbij de microbiologische gegevens het gebruik van ciprofloxacine mogelijk rechtvaardigen.

Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacinegebruik

optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij

oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld (zie rubriek 4.8).

Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacine

worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacine moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis

(zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen

verlagen. Ciprofloxacine 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 ciprofloxacine worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de

eerste toediening van ciprofloxacine optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet Ciprofloxacine worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine meteen worden stopgezet, en een geschikte behandeling ingesteld. Antiperistaltica zijn bij deze situatie gecontraïndiceerd.

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

Gezwellen 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 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, 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 ciprofloxacin met methotrexaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Interactie met onderzoeksresultaten

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralen supplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bv. didanosinetabletten) die magnesium, aluminium of calcium bevatten, vermindert de absorptie van ciprofloxacin. Daarom moet ciprofloxacin ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na deze preparaten worden toegediend. De beperking geldt niet voor antacida die tot de klasse van H₂-receptorblokkers behoren.

Voedings- en zuivelproducten

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

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

Het renale tubulaire transport van methotrexaat kan worden geremd door gelijktijdige toediening van

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

Theofylline

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met theofylline kan tot een ongewenste stijging van de serumspiegel van theofylline leiden. Dit kan tot bijwerkingen als gevolg van theofylline leiden, die in zeldzame gevallen levensbedreigend of fataal kunnen zijn. Tijdens gelijktijdig gebruik, moet de serumspiegel van theofylline worden gecontroleerd en moet de dosis theofylline zo nodig verminderd worden (zie rubriek 4.4).

Andere xanthinederivaten

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

Fenytoïne

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

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 fluorochinolonen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van het fluorochinolon 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-desmethyleclozapine 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 ciprofloxacine 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.

Lactatie

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 Ciprofloxacine, gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van 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 superinfecties	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)		
Bloed- en Lymfestelselaan- doeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
Immuun- systeem-			Allergische reactie	Anafylactische reactie	

aandoeningen			Allergisch oedeem / angio-oedeem	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 Stoornissen van het gezichtsvermogen Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor Tachycardie	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). Afwijkingen in kleurwaarneming	Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4).
Oog-aandoeningen					
Evenwichtsorganen ooraandoeningen					
Hartaandoeningen					Ventriculaire aritmie, QTverlenging, torsades de pointes *
Bloedvataandoeningen			Vasodilatatie Hypotensie Syncope Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen					
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie Verhoogde transaminasewaarden Verhoogde bilirubinewaarde		Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen			Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme	

			Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)
Skeletspierstelsel-, bindweefselen botaandoeningen	Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)
Nier- en Urineweg-aandoeningen	Nierfunctiestoornis	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nefritis	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	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).

Pediatrie 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, buikklachten, 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 groep: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme:

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

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

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

Micro-organismen	Gevoelig	Resistent
<i>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 ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0.5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0.06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0.06 mg/l
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

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

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

Groeperingen van relevante soorten volgens gevoeligheid voor ciprofloxacine (zie rubriek 4.4 voor *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 $\geq 50\%$ 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 *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 ciprofloxacinetabletten wordt ciprofloxacin snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de

maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg leiden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties (C_{max}) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l. Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg.

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

Een orale dosis van 500 mg die om de 12 uur wordt gegeven, blijkt een AUC onder de serumconcentratietijd te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacin dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

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 (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3) en formylciprofloxacin (M4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.

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

Eliminatie

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

Excretie na orale toediening (in % van de dosis ciprofloxacin):

	Urine	Faeces
Ciprofloxacin	44.7	25.0
Metabolieten (M1-M4)	11.3	7.5

De renale klaring ligt tussen 180-300 ml/kg/u en de totale lichaamsklaring ligt tussen 480-600 ml/kg/u.

Ciprofloxacin 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

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 pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

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

Net als andere gyraseremmers, kan ciprofloxacine gewrichtsbeschadiging veroorzaken bij jonge dieren in de groeifase.

De graad van gewrichtsbeschadiging varieert met de leeftijd, species en de dosis; de beschadiging kan verminderd worden door het gewricht op de gewrichten te verminderen. Studies uitgevoerd bij volwassen dieren, (ratten, honden) toonden geen bewijs aan voor beschadiging van de gewrichten. In een studie uitgevoerd bij jonge speurhonden veroorzaakte ciprofloxacine na twee weken behandeling met therapeutische doses ernstige articulaire veranderingen. Deze werden nog 5 maanden later geobserveerd.

6. FARMACEUTISCHE EIGENSCHAPPEN

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

Croscarmellose natrium
Colloïdaal, watervrij silicium,
Microkristallijne cellulose,

Natriumzetmeel glycolaat (Type A),
Povidon K-25
Magnesiumstearaat

Film:
Hypromellose
Propyleenglycol
Talk
Titanium dioxide (E 171).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

A1/PVC-PVDC doordrukstrips
Kartonnen doosjes met 10, 20, 30 of 100 filmomhulde tabletten (1, 2, 3 of 10 doordrukstrips van 10 filmtabletten).
Hospitaalverpakking met 50 filmomhulde tabletten (10 doordrukstrips met 5 filmomhulde tabletten)

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen verkrijgbaar zijn.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale eisen.

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

Krka Pharma Dublin, Ltd., 1 Stokes Place, St's Stephen's Green, Dublin 2, Ireland

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

Ciprofloxacin 250 mg :	RVG 26516
Ciprofloxacin 500 mg:	RVG 26517
Ciprofloxacin 750 mg:	RVG 26518

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

ingeschreven 29 augustus 2001
herziening van de vergunning: 19 december 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste volledige herziening: 13 januari 2010