

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprinol 250 mg filmomhulde tabletten
Ciprinol 500 mg filmomhulde tabletten
Ciprinol 750 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ciprinol 250 mg filmomhulde tabletten

1 filmomhulde tablet bevat 291,0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 250 mg ciprofloxacin.

Ciprinol 500 mg filmomhulde tabletten

1 filmomhulde tablet bevat 582,0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 500 mg ciprofloxacin.

Ciprinol 750 mg filmomhulde tabletten

1 filmomhulde tablet bevat 873,0 mg ciprofloxacin hydrochloride monohydraat equivalent aan 750 mg ciprofloxacin.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ciprinol 250 mg filmomhulde tabletten

De tabletten van 250 mg zijn witte, ronde, filmomhulde tabletten, vlak aan een zijde en een breukstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ciprinol 500 mg filmomhulde tabletten

De tabletten van 500 mg zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, vlak aan een zijde en een breukstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Ciprinol 750 mg filmomhulde tabletten

De tabletten van 750 mg zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, met een breukstreep aan beide kanten. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprinol 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,
Bij exacerbaties van chronisch obstructief longlijden mag Ciprinol uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.

- bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën,
- pneumonie.
- Chronische purulente otitis media.
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën.
- Urineweginfecties
 - ongecompliceerde acute cystitis
Bij ongecompliceerde acute cystitis mag ciprofloxacine alleen worden gebruikt als het ongepast wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die vaak worden aanbevolen voor de behandeling van deze infecties.
 - acute pyelonefritis
 - gecompliceerde urineweginfecties
 - bacteriële prostatitis
- Infecties aan de geslachtsorganen
 - door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
- Infecties van het maagdarmsstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree),
- Intra-abdominale infecties,
- Infecties van de huid en weke delen, veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën,
- Maligne otitis externa,
- Infecties van botten en gewrichten,
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*,
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling).

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Volwassenen:

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

	empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree		
	Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	500 mg 2 dd.	5 dagen
	Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholera</i>	500 mg 2 dd.	3 dagen
	Typhuskoorts	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gram-negatieve bacteriën	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	5 tot 14 dagen
Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacterien		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
Infecties van de botten en gewrichten		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	max. 3 maanden
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin 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 voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen.		500 mg 2 dd.	60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i>

Pediatrische patiënten

Indicaties	Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin)
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit	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>

klinisch is aangewezen. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend.		
Andere ernstige infecties	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	Afhankelijk van het type infectie

Ouderen

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

Patiënten met gestoorde nierfunctie

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

Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²]	Serumcreatinine [μmol/l]	Orale dosis [mg]
> 60	< 124	zie gebruikelijke dosering
30 – 60	124 tot 168	250-500 mg om de 12 uur
< 30	> 169	250-500 mg om de 24 uur
Patiënten die hemodialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse)
Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan	> 169	250-500 mg om de 24 uur

Patiënten met gestoorde leverfunctie

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. Ciprofloxacin tabletten kunnen worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Ciprofloxacin tabletten mogen echter niet gelijktijdig worden ingenomen met zuivelproducten (bv. melk, yoghurt) of met mineraal verrijkte dranken (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen. Daarom moeten ciprofloxacin tabletten worden toegediend ofwel 1-2 uur vóór of ten minste 4 uur na zuivelproducten of mineraalverrijkte dranken wanneer deze producten en dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, zoals aanbevolen voor geneesmiddelen die calcium bevatten (zie rubriek 4.5, paragraaf Voedings- en zuivelproducten).

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

Als een dosis wordt vergeten, moet deze op elk moment worden ingenomen, maar niet later dan 6 uur voor de volgende geplande dosis.

Als er minder dan 6 uur overblijven voor de volgende dosis, mag de gemiste dosis niet worden

ingenomen en moet de behandeling worden voortgezet zoals voorgeschreven bij de volgende geplande dosis. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

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

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

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

Urineweginfecties

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

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

Intra-abdominale infecties

Er zijn beperkte gegevens over de werkzaamheid van 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.

Pediatrische patiënten

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 (zie rubriek 4.8).

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met 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 ciprofloxacin rechtvaardigen.

Het gebruik van ciprofloxacin 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.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire effecten

Er zijn meldingen gedaan van het Kounis-syndroom bij patiënten die behandeld werden met ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoeligheidsreactie, die kunnen leiden tot vernauwing van de kransslagaders en mogelijk tot een myocardinfarct.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

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

Tendinitis en peesruptuur

Doorgaans mag ciprofloxacin 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 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 (in het bijzonder, maar niet beperkt tot de achillespees), soms bilateraal, kunnen al optreden binnen 48 uur na het begin van de behandeling met chinolonen en fluoroquinolonen en het optreden ervan is gemeld tot zelfs enkele maanden na het beëindigen van de behandeling (zie rubriek 4.8). Het risico op tendinitis en peesruptuur is groter bij oudere patiënten, patiënten met een nierfunctiestoornis, patiënten met een transplantatie van solide organen, en patiënten die gelijktijdig worden behandeld met corticosteroiden. Daarom moet het gelijktijdige gebruik van corticosteroiden worden vermeden.

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroiden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met myasthenia gravis

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

Aorta aneurysma en dissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

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

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

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

- voor hartklepregurgitatie/-incompetentie (bijvoorbeeld infectieuze endocarditis).

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

Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen. Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Visusstoornissen

Wanneer het gezichtsvermogen is verminderd of andere effecten aan de ogen worden ervaren, dient onmiddellijk een oogarts te worden geraadpleegd.

Lichtgevoeligheid

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

Epileptische aanvallen

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

Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Perifere neuropathie

Bij patiënten die chinolonen en fluorochinolonen gebruiken, zijn gevallen van sensorische of sensomotorische polyneuropathie gemeld, die resulteerden in paresthesie, hypesthesie, dysesthesie of krachtsverlies. Patiënten die met ciprofloxacin worden behandeld, moet aangeraden worden om hun arts te informeren voordat de behandeling wordt voortgezet als zich symptomen van neuropathie ontwikkelen zoals pijn, branderig gevoel, tintelingen, doof gevoel of krachtsverlies, om de ontwikkeling van een potentieel irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Psychische reacties

Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordideeën/-gedachten uitmondend in een poging tot zelfmoord of een geslaagde zelfmoord. Bij depressie, psychose, zelfmoordgedachten of gedragingen moet de behandeling met ciprofloxacin worden gestaakt.

Hartaandoeningen

Voorzichtigheid is geboden wanneer fluorochinolonen, met inbegrip van ciprofloxacin, gebruikt worden bij patiënten met gekende risicofactoren voor een verlenging van het QT interval, zoals bvb:

- Congenitaal verlengd QT syndroom.
- Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen met gekende verlenging van het QT interval (bv. klasse IA en III anti-arritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica).
- Niet gecorrigeerde elektrolytenbalans (bv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie).
- Hartziekte (bv. hartfalen, myocardinfarct, bradycardie).

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van fluorochinolonen met inbegrip van ciprofloxacin in die populaties. (zie rubriek 4.2 oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8, rubriek 4.9).

Dysglycemia

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij oudere diabetische patiënten die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of

met insuline. Gevallen van hypoglykisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij diabetische patiënten.

Maag-darmstelsel

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 gecontraïndiceerd.

Nieren en urinewegen

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

Gestoorde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacin grotendeels onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden, is een aanpassing van de dosering noodzakelijk bij patiënten met gestoorde nierfunctie, zoals beschreven in rubriek 4.2, om een verhoging van de bijwerkingen te vermijden als gevolg van de accumulatie van ciprofloxacin.

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij ciprofloxacin (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 ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Ciprofloxacin moet bij deze patiënten worden vermeden tenzij het potentiële voordeel afweegt tegen het mogelijke risico. In dat geval moet worden gecontroleerd op het mogelijk optreden van hemolyse.

Resistentie

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

Cytochroom P450

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

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Geneesmiddelen met gekende verlenging van het QT interval

Zoals andere fluorochinolonen, dient ciprofloxacin met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten die geneesmiddelen toegediend krijgen met gekende verlenging van het QT interval (bv. klasse IA en III antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralensupplementen (bv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bv. sevelameer of lanthanumcarbonaat), 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 van ciprofloxacin (oraal). Daardoor kunnen ciprofloxacin tabletten worden ingenomen tijdens maaltijden die zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken bevatten. Echter, ciprofloxacin tabletten gelijktijdig toegediend met zuivelproducten of mineraal verrijkte dranken (bv. melk, yoghurt, met calcium verrijkt sinaasappelsap) wanneer deze producten of dranken afzonderlijk van de maaltijden worden ingenomen, kan de absorptie van ciprofloxacin verminderen.

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

Probenecide

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

Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin. De maximale plasmaconcentratie wordt zodoende sneller bereikt. De biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin wordt niet beïnvloed.

Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en geneesmiddelen met omeprazol resulteert in een lichte vermindering van de C_{max} en de AUC van ciprofloxacin.

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

in verband gebracht met een versterkt hypotensief en sederend effect.

Methotrexaat

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

Andere xanthinederivaten

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

Fenytoïne

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

Ciclosporine

Er werd een tijdelijke toename in de plasmaconcentratie van creatinine waargenomen als ciclosporine tegelijk met ciprofloxacin werd toegediend. De creatinine concentratie in het plasma dient bij deze patiënten regelmatig te worden gecontroleerd.

Vitamine K antagonisten

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een Vitamine K antagonist kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt zodat de invloed van ciprofloxacin op de toename van de INR (international normalised ratio) moeilijk is te beoordelen.

Het wordt aanbevolen om frequent de INR te controleren gedurende en kort na het gezamenlijk gebruik van ciprofloxacin en een Vitamine K antagonist (bv. warfarine, acenocoumarol, phenprocoumon of fluindion).

Duloxetine

In klinische onderzoek werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine met sterke CYP450 1A2 isozyme-remmers zoals fluvoxamine, kan resulteren in een verhoging van de AUC en $C_{\max}$ van duloxetine. Hoewel geen klinische gegevens beschikbaar zijn omtrent een mogelijke interactie met ciprofloxacin, kunnen gelijkaardige effecten tijdens een gelijktijdige toediening met duloxetine verwacht worden (zie rubriek 4.4).

Ropinirol

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

Lidocaïne

Bij gezonde personen is aangetoond dat gelijktijdig gebruik van lidocaïne met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2 isozyme, de klaring van intraveneus toegediend lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel een behandeling met lidocaïne goed wordt verdragen, kunnen mogelijk

ciprofloxacin gerelateerde bijwerkingen optreden tijdens gelijktijdige toediening.

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).

Sildenafil

Na gelijktijdige orale toediening van 50 mg sildenafil met 500 mg ciprofloxacin bij gezonde personen, waren de C_{max} en AUC van sildenafil ongeveer verdubbeld. Hierdoor is voorzichtigheid geboden bij het gezamenlijk voorschrijven van ciprofloxacin met sildenafil rekening houdend met de risico's en de voordelen.

Agomelatine

In klinische studies werd aangetoond dat fluvoxamine, een sterke remmer van het CYP450 1A2 isoenzym, het metabolisme van agomelatine aanzienlijk remt wat resulteert in een 60-voudige toename van de blootstelling aan agomelatine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van het CYP450 1A2, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (Zie 'Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

Zolpidem

Gezamenlijke toediening van ciprofloxacin kan de serumspiegel van zolpidem verhogen, gelijktijdig gebruik wordt niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, 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.

Borstvoeding

Ciprinol 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 en diarree.

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprinol, gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van 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			
Bloed- en Lymfestelselaandoeningen		Eosinofilie	Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
Immuun-systeem-aandoeningen			Allergische reactie Allergisch oedeem/angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekteachtige reactie	
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)
Psychische stoornissen*		Psychomotorische hyperactiviteit/agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale Dromen Depressie (potentieel overgaand naar zelfmoordneigingen/gedachten of poging tot zelfmoord en zelfmoord) (zie rubriek 4.4) Hallucinaties	Psychotische reacties (potentieel overgaand naar zelfmoordneigingen/gedachten of poging tot zelfmoord en zelfmoord) (zie rubriek 4.4)	Manie, inclusief hypomanie
Zenuwstelselaandoeningen*		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (met inbegrip van status epilepticus, zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gangstoornis Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4).
Oog-aandoeningen*			Stoornissen van het gezichts-vermogen (bv.	Afwijkingen in kleurwaarneming	

			diplopia)		
Evenwichtsorgaan- en oor- aandoeningen*			Tinnitus Gehoorverlies/verminderd gehoor		
Hartaandoeningen* *			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en “torsade de pointes”, (voornamelijk waargenomen bij patiënten met meerdere risicofactoren m.b.t. verlenging van het QT interval), verlenging van het QT interval (zie rubriek 4.4 en 4.9), Kounis- syndroom
Bloedvat- aandoeningen**			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalings- stelsel-, borstkas- enmediastinum- aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarm-stelsel- aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde transaminas waarden Verhoogde bilirubinewaarde	Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuid- aandoeningen		Huiduitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acute gegeneraliseer- de exantemateuse pustulosis (AGEP), DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Skeletspierstelsel-, bindweefselen botaandoeningen*		Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst)	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur	

		Artralgie	spierkrampen	(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	Verhoogd amylasegehalte		Verhoogd INR gehalte (bij patiënten behandeld met Vit K antagogenen)

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

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, bv. maaglediging gevolgd door het toedienen van actieve kool, 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. Het toedienen van calcium- of magnesium-bevattende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacin verminderen.

Een zeer geringe hoeveelheid ciprofloxacin (<10%) kan worden geëlimineerd via hemodialyse of peritoneale dialyse.

In geval van overdosering dient een symptomatische behandeling ingesteld te worden; een ECG opvolging dient uitgevoerd te worden vanwege de mogelijkheid van een verlenging van het QT interval.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, 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 fluoroquinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen.

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

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

Micro-organismen	Gevoelig	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Breekpunten die geen verband houden met soorten*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
¹ <i>Staphylococcus</i> 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.

Groeperiingen van relevante soorten volgens gevoeligheid voor ciprofloxacin (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 ciprofloxacin-tabletten 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 leidden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties (C_{max}) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l. Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1.000 mg.

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

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

Biotransformatie

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 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

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 preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

Net als andere gyraseremmers, kan ciprofloxacin gewrichtsbeschadiging veroorzaken bij jonge dieren in de groei fase.

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 ciprofloxacin na twee weken behandeling met therapeutische doses ernstige articulaire veranderingen. Deze werden nog 5 maanden later geobserveerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

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 (E171)

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

Al/PVC-PVDC doordrukstrips:

250 mg filmomhulde tabletten: kartonnen doosjes met 10, 20, 30 of 100 filmomhulde tabletten (1, 2, 3 of 10 doordrukstrips van 10 filmtabletten).

500 mg filmomhulde tabletten: kartonnen doosjes met 6, 10, 16, 20, 30 of 100 filmomhulde tabletten (1 doordrukstrip van 6 filmomhulde tabletten, 2 doordrukstrips van 8 filmomhulde tabletten en 1, 2, 3 of 10 doordrukstrips van 10 filmomhulde tabletten).

750 mg filmomhulde tabletten: kartonnen doosjes met 12, 10, 20, 30 of 100 filmomhulde tabletten (2 doordrukstrips van 6 filmomhulde tabletten en 1, 2, 3 of 10 doordrukstrips van 10 filmomhulde tabletten).

Hospitaalverpakking met 50 filmomhulde tabletten (10 doordrukstrips met 5 filmomhulde tabletten).

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenkomstig met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

Ciprinol 250 mg:	RVG 32444
Ciprinol 500 mg:	RVG 32445
Ciprinol 750 mg:	RVG 32446

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING//VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 mei 2005

Datum van laatste verlenging: 18 mei 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 juni 2026