

BIJLAGE I

**LIJST MET PRODUCTNAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG EN HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN EN IJSLAND**

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|-----------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Oostenrijk | Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 1160 Wien Oostenrijk | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacine « BAYER » | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacine « BAYER | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 5 % | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 5 % |
| | | Ciproxin | 10 % | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 10 % |
| België | BAYER SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan 143 B - 1050 Bruxelles-Brussel België | Ciproxine | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxine | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxine | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciproxine | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxine | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxine | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxine | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ ml |
| | | Ciproxine | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxine | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Bulgarije | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciprobay | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 200 mg /100ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay XR | 500 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 500 mg |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Cyprus | BAYER HELLAS ABEE, Greece SOROU 18-20 15125 Marousi, Athens, Griekenland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Tsjechië | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciprobay | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay Uro | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciprobay | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| Denemarken | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 50 mg/ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxin | 100 mg/ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| Estland | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Finland | Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen, Duitsland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Frankrijk | Bayer Santé 13, rue Jean Jaurès 92807 Puteaux Cedex Frankrijk | Ciflox | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciflox | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Uniflox | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciflox | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciflox | 250 mg/5 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciflox | 500 mg/5 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| | | Ciflox | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciflox | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Duitsland | Bayer Vital GmbH D-51368 Leverkusen Duitsland | CIPROBAY | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | CIPROBAY | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | CIPROBAY | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | CIPROBAY URO | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | CIPROBAY | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | CIPROBAY | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | CIPROBAY | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | CIPROBAY | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | CIPROBAY | 10 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml | |
| | Bayer Healthcare AG 51368 Leverkusen, Duitsland | Ciprofloxacin ANTIBAC | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprofloxacin ANTIBAC | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprofloxacin ANTIBAC | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciprofloxacin ANTIBAC | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin ANTIBAC | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin ANTIBAC | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | | Ciprofloxacin BAYER | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin BAYER | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin BAYER | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin VITAL | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin VITAL | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprofloxacin VITAL | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Griekenland | BAYER HELLAS ABEE 18-20 Sorou Street Maoussi 15125, Athens, Griekenland | CIPROXIN | 100 mg/50ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ ml |
| | | CIPROXIN | 200 mg/100ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ ml |
| | | CIPROXIN | 400 mg/200ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ ml |
| | | CIPROXIN | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | CIPROXIN | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | CIPROXIN | 250 mg/5ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | CIPROXIN | 500 mg/5ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ ml |
| | | CIPROXIN XR | 500 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | CIPROXIN XR | 1000 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 1000 mg |
| Hongarije | Bayer Hungária Kft. H-1123 Budapest Alkotás u. 50. Hongarije | Ciprobay | 250 mg. | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| IJsland | Bayer Healthcare AG | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | 51368 Leverkusen, Duitsland | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Ierland | Bayer Limited The Atrium, Blackthorn Road, Dublin 18., Ierland | Ciproxin | 100mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 250 mg/5 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxin | 500 mg/5 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| | | Ciproxin | 100 mg/50ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 200 mg/100ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Italië | Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen, Duitsland | CIFLOX | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | CIFLOX | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | Bayer S.p.A. Viale Certosa 130 I-20156 Milan Italië | CIPROXIN | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | CIPROXIN | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | CIPROXIN | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | CIPROXIN | 500 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | CIPROXIN | 1000 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 1000 mg |
| | | CIPROXIN | 250 mg | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | CIPROXIN | 500 mg | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| | | CIPROXIN | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | | CIPROXIN | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | CIPROXIN | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Letland | Not authorised | | | | | |
| Litouwen | Not authorised | | | | | |
| Luxemburg | BAYER SA-NV Avenue Louise 143 Louizalaan 143 B - 1050 Bruxelles-Brussel België | Ciproxine | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg / ml |
| | | Ciproxine | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciproxine | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxine | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxine | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxine | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 250 mg / 5 ml |
| | | Ciproxine | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2mg/ml |
| | | Ciproxine | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2mg/ml |
| Malta | Bayer Plc Bayer House. Newbury Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk Trading as: Bayer plc, Bayer Schering Pharma | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Nederland | Bayer BV Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Nederland | Ciproxin | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxin | 10 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| | | Ciproxin | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|---|---------------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| Noorwegen | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Polen | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciprobay Uro | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciprobay | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Portugal | Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal | Ciproxina | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxina | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxina | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxina OD | 500 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxina OD | 1000 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 1000 mg |
| | | Ciproxina | 10g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| | | Ciproxina | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxina | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxina | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Roemenië | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay XR | 500 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 500 mg |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|-----------------|--|---------------------------|----------------|--|-----------------------|------------------------------|
| | | Ciprobay XR | 1000 mg | Tabletten met gereguleerde afgifte | Oraal gebruik | 1000 mg |
| | | Ciproxin | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxin | 10 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| Slowakije | Bayer HealthCare AG D-513 68 Leverkusen Duitsland | Ciprobay | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciprobay | 100 mg/50 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Slovenië | Bayer Pharma, d.o.o., Bravničarjeva 13 SI-1000 Ljubljana Slovenië | Ciprobay | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciprobay | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciprobay | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciprobay | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciprobay | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| Spanje | Química Farmacéutica Bayer, S.L. Av. Baix Llobregat, 3-5 08970 Sant Joan Despí - Barcelona Spanje | BAYCIP | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | BAYCIP | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | BAYCIP | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | BAYCIP | 250 mg | Suspensie voor oraal gebruik (in sachets met één dosis) | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | BAYCIP | 500 mg | Suspensie voor oraal gebruik (in sachets met één dosis) | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | BAYCIP | 10 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |
| Zweden | Bayer HealthCare AG D-51368 Leverkusen Duitsland | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 5 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50 mg/ml |
| | | Ciproxin | 10 g/100 ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100 mg/ml |

| <u>Lidstaat</u> | <u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u> | <u>Fantasiennaam Naam</u> | <u>Sterkte</u> | <u>Farmaceutische vorm</u> | <u>Toedieningsweg</u> | <u>Inhoud (concentratie)</u> |
|--------------------------|--|---------------------------|----------------|------------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | | Ciproxin | 200 mg/100 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200 ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| UK – Verenigd Koninkrijk | Bayer Plc Bayer House. Newbury Berkshire RG14 1JA Verenigd Koninkrijk Trading as: Bayer plc, Bayer Schering Pharma | Ciproxin | 100 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 100 mg |
| | | Ciproxin | 250 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 250 mg |
| | | Ciproxin | 500 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 500 mg |
| | | Ciproxin | 750 mg | Filmomhulde tablet | Oraal gebruik | 750 mg |
| | | Ciproxin | 250mg/5ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 50mg/ml |
| | | Ciproxin | 500mg/5ml | Suspensie voor oraal gebruik | Oraal gebruik | 100mg/ml |
| | | Ciproxin | 100 mg/50ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 200 mg/100ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |
| | | Ciproxin | 400 mg/200ml | Oplossing voor infusie | Intraveneus gebruik | 2 mg/ml |

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CIPROFLOXACIN BAYER EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Ciprofloxacin is een antibacterieel middel met een breed werkingsspectrum, dat tot de familie van de fluorochinolonen behoort. Het heeft een lange geschiedenis van erkende veiligheid en werkzaamheid bij volwassenen, kinderen en adolescenten. Ciprofloxacin is goedgekeurd voor de behandeling van ongecompliceerde en gecompliceerde infecties die door ciprofloxacin-gevoelige bacteriën worden veroorzaakt, en daarmee voor een brede variëteit aan infecties bij volwassenen. De indicaties die in de meeste Europese landen voor kinderen en adolescenten zijn goedgekeurd, zijn acute pulmonale exacerbaties bij patiënten met cystische fibrose, die door *Pseudomonas aeruginosa* zijn veroorzaakt, gecompliceerde urineweginfecties, pyelonefritis, en postexpositieprofylaxe van inhalatieantrax. Momenteel is ciprofloxacin het fluorochinolon dat het meest frequent bij adolescenten wordt gebruikt.

De volgende orale en intraveneuze formuleringen zijn momenteel in verschillende EU-landen goedgekeurd en in de handel gebracht:

- Filmomhulde tabletten met onmiddellijke afgifte: 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg
- Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie: 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml
- Oplossing voor infusie (glazen flessen en infuuszakken): 100 mg/50 ml, 200 mg/100 ml en 400 mg/200 ml
- Filmomhulde tabletten met gereguleerde afgifte: 500 mg, 1000 mg
- Sachets: 250 mg, 500 mg

De volgende rubrieken van de productinformatie werden tijdens deze harmonisatieprocedure behandeld.

SPC-rubriek 4.1 Therapeutische indicaties

Het CHMP harmoniseerde deze rubriek in zijn geheel, waarbij met name aandacht werd geschonken aan de beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin voor elke indicatie.

Ingetrokken indicaties

Het CHMP was van oordeel van de therapeutische indicatie “acute sinusitis” niet kon worden geaccepteerd, aangezien het pathogeen dat het vaakst voor deze infectie verantwoordelijk is, *Streptococcus pneumoniae*, slechts middelmatig gevoelig is voor ciprofloxacin en de werkzaamheid bij deze indicatie slecht door de overgelegde gegevens werd onderbouwd.

Het CHMP was van oordeel van de therapeutische indicatie “septikemie als gevolg van gramnegatieve bacteriën” niet kon worden geaccepteerd, omdat de aanvrager/houder van de handelsvergunning geen garantie kon bieden dat ciprofloxacin in deze ernstige situatie als een geschikte behandelmogelijkheid kan worden beschouwd, gezien het werkniveau en de beschikbare therapeutische alternatieven.

Het CHMP was van mening dat de therapeutische indicatie “selectieve decontaminatie van de tractus digestivus bij patiënten met immuunsuppressie” niet kon worden geaccepteerd, omdat de aanvrager/houder van de handelsvergunning geen specifieke gegevens heeft overgelegd die dit therapeutisch gebruik ondersteunen en omdat er in de wetenschappelijke gemeenschap geen consensus bestaat over het gebruik van ciprofloxacin voor deze indicatie.

Behandeling van ongecompliceerde urineweginfectie met één dosis:

Het CHMP had bedenkingen met betrekking tot de therapeutische indicatie “behandeling van ongecompliceerde urineweginfectie met één dosis”. De behandeling van een ongecompliceerde urineweginfectie met één dosis dient alleen te worden goedgekeurd als dat wetenschappelijk onderbouwd is (er werd een vergelijkende baten-risicobeoordeling voor het driedaagse behandelingsschema overgelegd). De aanvrager/houder van de handelsvergunning verstreekte geen gegevens of wetenschappelijke argumenten die de orale behandeling van ongecompliceerde cystitis met één dosis ciprofloxacin ondersteunen. De aanvrager/houder van de handelsvergunning ging met name niet in op de baten-risicoverhouding in vergelijking met de andere, langere behandelingsduur (driedaagse behandeling).

Na uitvoerige discussies was het CHMP echter van mening dat ciprofloxacine een nuttige therapeutische optie voor ongecompliceerde cystitis blijft. Zelfs als de driedaagse behandeling voordelen heeft wat de werkzaamheid betreft, heeft de enkelvoudige dosis van 500 mg een plaats in de behandelingsstrategie, mits het gebruik op geleide van de klinische toestand van de patiënt en diagnostische instrumenten plaatsvindt. Om deze reden was het CHMP van mening dat beide behandelingsstrategieën voor ongecompliceerde cystitis het vermelden waard zijn in de aanvraag voor de handelsvergunning van orale ciprofloxacine. Na lange discussies werd overeengekomen om een waarschuwing op te nemen om aan de aanbeveling van het eendosischema minder belang toe te kennen dan aan die van het driedaagse schema en om deze optie te beperken tot ongecompliceerde cystitis bij premenopauzale vrouwen.

Behandeling van shigellosis:

Het CHMP had bedenkingen met betrekking tot het potentieel ongecontroleerde gebruik van ciprofloxacine in de empirische behandeling van shigellosis of reizigersdiarree en betwijfelde de werkzaamheid, met name bij de lichte vorm. Het CHMP attendeerde hierbij op het hoge risico van resistentie-inductie. Na evaluatie van de gegevens die door de aanvrager/houder van de handelsvergunning werden gepresenteerd, was het CHMP van mening dat de therapeutische indicatie die met de empirische ciprofloxacinebehandeling van shigellosis of reizigersdiarree verband houdt, acceptabel is met de formulering: “*infecties van het maag-darmstelsel (bijv. reizigersdiarree)*” en beperkte het gebruik van ciprofloxacine bij “ernstige” gevallen in rubriek 4.2 met de volgende toedieningsschema’s:

-Diarree veroorzaakt door bacteriële pathogenen waaronder *Shigella*-species anders dan *Shigella dysenteriae* type 1, en empirische behandeling van reizigersdiarree (per os: 2 x 500 mg/dag - 1 dag, i.v.: 2 x 400 mg/dag – 1 dag)

-Diarree veroorzaakt door *Shigella dysenteriae* type 1 (per os: 2 x 500 mg/dag - 5 dagen, i.v.: 2 x 400 mg/dag- 5 dagen)

Daarnaast werd de volgende vermelding in rubriek 4.4 geadviseerd: *Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij de behandeling van reizigersdiarree, met name als de reis landen betreft waarin vaak ciprofloxacineresistente Shigella wordt gezien.*

Infectie van bot- en gewrichtsinfecties door grampositieve bacteriën:

Het CHMP vroeg de aanvrager/houder van de handelsvergunning te beargumenteren in welke mate ciprofloxacine als een acceptabele optie kan worden beschouwd voor de behandeling van bot- en gewrichtsinfecties als gevolg van grampositieve bacteriën (met name *Staphylococcus*-species). In het responsdocument werd een overzicht gegeven van de klinische gegevens (gepubliceerde gegevens, rapporten van medisch onderzoek) en microbiologische gegevens.

De gepresenteerde gegevens lieten zien dat het voorschrijven van ciprofloxacine voor “bot- en gewrichtsinfecties” wordt ondersteund door een aantal klinische studies en extensief gebruik in de klinische praktijk. Het CHMP wees er desalniettemin op dat aandacht zou moeten worden geschonken aan de voorzorgsmaatregelen voor het gebruik van ciprofloxacine ter behandeling van dergelijke infecties. *Staphylococci* en *Pseudomonas aeruginosa* zijn de belangrijkste bacteriën die voor deze infecties verantwoordelijk zijn en er zou rekening moeten worden gehouden met de bacteriële werkzaamheid van ciprofloxacine met betrekking tot deze doelspecies. Dientengevolge dient ciprofloxacine uitsluitend te worden gebruikt na microbiologische documentatie en werd empirische behandeling niet aanbevolen. Ciprofloxacine dient in combinatie met andere antimicrobiële middelen te worden gebruikt, zoals rifampicine bij infecties door stafylokokken, en bètalactamantibiotica of aminoglycosiden bij infecties met *Pseudomonas aeruginosa*.

Het CHMP was derhalve van mening dat de overgelegde gegevens toereikend waren om de therapeutische indicatie “*Bot- en gewrichtsinfecties*” op te nemen in de handelsvergunningen voor ciprofloxacine, en gaf aan dat de SPC een duidelijke boodschap zou moeten bevatten ten aanzien van de noodzaak van concomitante toediening van een of meer geschikte antibacteriële middelen.

Behandeling of profylaxe bij patiënten met ernstige neutropenie:

Het CHMP vroeg de aanvrager/houder van de handelsvergunning te beargumenteren in welke mate ciprofloxacin als een acceptabele optie kan worden beschouwd voor de behandeling of profylaxe bij patiënten met ernstige neutropenie. De aanvrager/houder van de handelsvergunning overlegde documentatie ter ondersteuning van het gebruik van ciprofloxacin als een waardevolle therapeutische optie voor zowel profylaxe als behandeling van neutropenische patiënten met koorts. Samenvattend werd voor de profylaxe van neutropenische patiënten een doseringsschema voor ciprofloxacin aanbevolen van 500 mg b.i.d. Voor de behandeling van neutropenische patiënten met koorts, bij wie intraveneuze toediening van een antibioticum nodig is, dient ciprofloxacin te worden toegediend in een schema van 400 mg b.i.d. of t.i.d. Wanneer overschakeling op orale therapie mogelijk is, wordt een ciprofloxacineschema van 750 mg b.i.d. aanbevolen. Bij patiënten met neutropenische koorts met een laag risico kan eveneens een ciprofloxacineschema van 750 mg b.i.d. worden toegepast. Bij de meeste patiënten dient ciprofloxacin in combinatie met een andere geschikt (bètalactam-)antibioticum te worden toegediend.

Wat de behandeling van neutropenische patiënten met koorts betreft was het CHMP van mening dat het gebruik van ciprofloxacin, ondanks het feit dat de beschikbare gegevens niet robuust zijn (inclusie van een beperkt aantal patiënten in deze studies), in de wetenschappelijke gemeenschap algemeen aanvaard is en onderdeel van de klinische praktijk is geworden. De combinatie met andere antibiotica of het gebruik van ciprofloxacin als monotherapie kan als adequaat worden beschouwd. Op basis van specifieke factoren (waaronder ernstige neutropenie) dient echter te worden overwogen of men zijn toevlucht tot combinatietherapie zou moeten nemen. Zodra microbiologische resultaten beschikbaar zijn, moet opnieuw worden bekeken welke therapeutische strategie (monotherapie of combinatietherapie) het geschiktst is, en de lokale richtlijnen moeten het mogelijk maken dat het gebruik van ciprofloxacin adequaat wordt aangepast. Derhalve werd de volgende vermelding voor rubriek 4.2 van de SPC geadviseerd: “Ciprofloxacin dient concomitant te worden toegediend met geschikte antibacteriële middelen conform de officiële richtlijn”.

Wat de profylaxe van neutropenische patiënten betreft lieten de studies die door de aanvrager/houder van de handelsvergunning werden ingediend, vergelijkbare resultaten voor de verschillende behandelingsgroepen zien. Het gebruik van ciprofloxacin als profylaxe bij neutropenie werd verder onderbouwd door een recente trial met een ander fluorochinolon (levofloxacin). Voor deze prescriptie dient een arts verantwoordelijk te zijn die op dit terrein deskundig is, en er zijn lokale en nationale richtlijnen beschikbaar die stimuleren dat ciprofloxacin in een dergelijke situatie op de juiste wijze wordt gebruikt.

Samenvattend is het CHMP van oordeel dat beide indicaties (curatieve behandeling en profylaxe) acceptabel zijn. In overeenstemming met de ingediende gegevens werd de baten-risicoverhouding voor profylaxe positief geacht bij patiënten met minder dan 1000 neutrofielen per mm³. Het CHMP adviseerde derhalve de volgende formulering om, middels specifieke indicaties, onderscheid te maken tussen profylactisch en therapeutisch gebruik van ciprofloxacin bij neutropenische patiënten:

*-behandeling van infecties bij neutropenische patiënten,
-profylaxe van infecties bij neutropenische patiënten.*

Behandeling van infecties veroorzaakt door *Bacillus anthracis*

Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning een geactualiseerd overzicht te overleggen van de niet-klinische gegevens (inclusief diergegevens) en van de klinische ervaring die tot op heden is opgedaan met het gebruik van ciprofloxacin bij inhalatieantrax. De aanvrager/houder van de handelsvergunning diende rapporten in waarin de resultaten waren samengevat van een literatuuronderzoek van 2001 tot 2006, inclusief diermodellen en klinische artikelen. Onder verwijzing naar het feit dat er geen klinische gegevens zijn die het gebruik van ciprofloxacin bij antrax ondersteunen, stelde de aanvrager/houder van de handelsvergunning een vermelding in rubriek 5.1 voor.

Het CHMP was echter van mening dat de speciale context van antrax (te weten bioterrorisme) het noodzakelijk maakt om van de gebruikelijke eisen voor klinische gegevens en de batenbeoordeling af te wijken. Ciprofloxacin maakt zelfs deel uit van de geneesmiddelen die worden aanbevolen in de Europese strategie die gericht is op de behandeling en profylaxe in geval biologische middelen als bioterroristisch wapen worden gebruikt. Wat inhalatie-, intestinale en cutane antrax betreft stelde het EMEA in 2002 richtlijnen voor waarin het gebruik van ciprofloxacin als eerste behandeling wordt aanbevolen.

Samenvattend was het CHMP van mening dat antrax onderdeel van de indicaties dient te blijven, teneinde verwarring bij de voorschrijvers te voorkomen en om consistent met de EU- en internationale richtlijnen te zijn, waaronder een aanbeveling betreffende ciprofloxacine als eerste behandeling. De voorgestelde formulering van de therapeutische indicaties was als volgt: “Inhalatieantrax (postexpositieprofylaxe en curatieve behandeling)” voor orale en intraveneuze farmaceutische toedieningsvormen. De volgende tekst werd voor rubriek 5.1, die op deze indicatie betrekking heeft, geadviseerd:

Er is onderzoek gedaan bij experimentele dierinfecties veroorzaakt door inhalatie van Bacillus anthracis-sporen; uit dit onderzoek blijkt dat het vroeg na de blootstelling starten met antibiotica voorkomt dat de ziekte optreedt, indien de behandeling erin slaagt het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verlagen.

Het aanbevolen gebruik bij menselijke patiënten is hoofdzakelijk gebaseerd op de in-vitro-gevoeligheid en op dierexperimentele gegevens, samen met een beperkt aantal gegevens over mensen. Behandeling gedurende twee maanden van volwassenen met orale ciprofloxacine toegediend in een dosis van 500 mg b.i.d. wordt werkzaam geacht ter preventie van antrax-infecties bij mensen. De behandelend arts wordt verwezen naar nationale en/of internationale consensusdocumenten betreffende de behandeling van antrax.

Profylaxe van invasieve infecties van volwassenen, veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*

Ciprofloxacine wordt in de klinische praktijk gebruikt voor de profylaxe van invasieve infecties bij volwassenen, die door *Neisseria meningitidis* zijn veroorzaakt, wanneer rifampicine gecontraïndiceerd is of na microbiologische documentatie die aangeeft dat *Neisseria meningitidis* resistent is tegen rifampicine, overeenkomstig enkele therapeutische richtlijnen. Dergelijk gebruik wordt ondersteund door publicaties en klinische ervaring. Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning om een onderbouwde argumentatie te leveren voor het gebruik van ciprofloxacine voor de profylaxe van invasieve infecties bij volwassenen, teneinde de therapeutische aanpak van patiënten te harmoniseren.

Na nauwgezette bestudering van de ingediende gegevens was het CHMP van oordeel dat de therapeutische indicatie van ciprofloxacine voor de profylaxe van door *Neisseria meningitidis* veroorzaakte invasieve infecties bij volwassenen goed met publicaties was onderbouwd en in overeenstemming is met de huidige praktijk. Ciprofloxacine dient uitsluitend te worden gebruikt wanneer rifampicine niet kan worden ingezet. Omdat het niet verplicht is de aanbevolen antibiotische strategie in de formulering van de therapeutische indicatie in de vergunning voor het in de handel brengen te specificeren, adviseerde het CHMP om de voorgestelde formulering in rubriek 4.1 van de SPC, te weten “profylaxe van invasieve infecties veroorzaakt door *Neisseria meningitidis*”, te handhaven en accepteerde het als dosering voor volwassenen: p.o: 1 x 500 mg/d (enkelvoudige dosis). Deze indicatie werd echter niet acceptabel geacht voor de intraveneuze ciprofloxacineformulering.

Beperking van de indicatie “ondersteluchtweginfecties”

Het CHMP merkte op dat ciprofloxacine niet geschikt is voor de behandeling van pneumokokken en dat de werkzaamheid tegen *Chlamydia* slechter is dan die van andere fluorchinolonen, zoals levofloxacin en moxifloxacin. Het CHMP vroeg derhalve om een adequate restrictie van de indicatie. De indicatie werd opnieuw geformuleerd om aan te geven dat ciprofloxacine nuttig is voor gramnegatieve bacteriële infecties van de onderste luchtweg, die exacerbaties van chronisch obstructief longlijden, bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose en bronchiëctasieën, en pneumonie veroorzaken. Derhalve werd de volgende formulering geadviseerd:

“Ondersteluchtweginfecties die door gramnegatieve bacteriën zijn veroorzaakt:

- exacerbaties van chronisch obstructief longlijden*
- bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën*
- pneumonie”*

Overige indicaties

Het CHMP ging ermee akkoord om de formulering voor de andere indicaties te vereenvoudigen en aan te passen aan de actuele epidemiologische problemen. Dientengevolge werd de volgende formulering geadviseerd in rubriek 4.1 en werd rubriek 4.4 vervolgens dienovereenkomstig gewijzigd:

- acute exacerbaties van chronische sinusitis, met name als die door gramnegatieve bacteriën wordt veroorzaakt
- door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis
- epididymo-orchitis, inclusief gevallen die door Neisseria gonorrhoeae worden veroorzaakt
- pelvic inflammatory disease (PID), inclusief gevallen die door Neisseria gonorrhoeae worden veroorzaakt
- maligne otitis externa

Gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten

Het CHMP had problemen met de volgende formulering in rubriek 4.1 van de SPC: “*Andere ernstige infecties overeenkomstig de officiële richtlijn, na zorgvuldige afweging van de voordelen en risico’s, wanneer andere behandelingen niet kunnen worden toegepast of nadat conventionele behandeling heeft gefaald en wanneer de microbiologische documentatie gebruik van ciprofloxacin kan rechtvaardigen.*” Deze formulering werd geacht de klinische situaties te beschrijven waarin het gebruik van ciprofloxacin bij kinderen en adolescenten kan worden overwogen, ondanks het feit dat de indicatie ontbreekt. Het CHMP stelde aanvankelijk voor om deze informatie in rubriek 4.4 te plaatsen, onder het subkopje “Kinderen en adolescenten”. Na zorgvuldige overwegingen werd echter overeenstemming bereikt om in rubriek 4.1 de vermelding op te nemen dat men bij ernstige infecties zijn toevlucht kan toenemen tot ciprofloxacin, met een kruisverwijzing naar rubriek 4.4, waarin dergelijke situaties gedetailleerd worden besproken. Derhalve werd de volgende formulering voorgesteld voor rubriek 4.1: *Ciprofloxacin kan tevens worden gebruikt voor de behandeling van ernstige infecties bij kinderen en volwassenen, indien dit nodig wordt geacht. De behandeling dient te worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van cystische fibrose en/of ernstige infecties bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4 en 5.1).*

SPC-rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering voor ernstige luchtweginfecties, ernstige bot- en gewrichtsinfecties

Bij ernstige luchtweginfecties en ook bij ernstige bot- en gewrichtsinfecties worden in de klinische praktijk momenteel hogere doses voor orale toediening gebruikt dan de aanbevolen doses (zoals 750 mg x 3/dag of 1000 mg x 2/dag), gezien de bekende lagere gevoeligheid van de belangrijkste verantwoordelijke bacteriën (waaronder *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*) en de ernst van de ziekte (alsmede het feit dat het lastig is om een optimale concentratie op botniveau te bereiken). Daarom verzocht het CHMP de aanvrager/houder van de handelsvergunning om een voorstel met betrekking tot dit onderwerp te doen en te beargumenteren (farmacokinetische/farmacodynamische motivatie). De aanbeveling om 750 mg t.i.d. en 1g b.i.d. oraal toe te dienen bij ernstige infecties luchtweginfecties, bot- en gewrichtsinfecties) werd echter niet ondersteund door de ingediende gegevens en het CHMP was van oordeel dat geen van de voorgestelde doseringen in de vergunning voor het in de handel brengen kon worden opgenomen.

Veiligheidsprofiel van ciprofloxacin op de lange termijn bij de behandeling van bot- en gewrichtsinfecties

Omdat in de klinische praktijk een behandelingsduur van wel 3 maanden nodig kan zijn om bot- en gewrichtsinfecties te behandelen, verzocht het CHMP de aanvrager/houder van de handelsvergunning om lange-termijnveiligheidsgegevens die het veiligheidsprofiel van het geneesmiddel bij dergelijk langdurig gebruik onderbouwen. De aanvrager/houder van de handelsvergunning overlegde 11 studies (8 gepubliceerde klinische studies en 3 verslagen van medische studies), waarin de duur van de behandeling met ciprofloxacin varieerde van 2 tot 476 dagen. Uit deze gegevens kwamen geen nieuwe veiligheidsproblemen naar voren. De meeste gerapporteerde bijwerkingen waren niet onverwacht en bestonden hoofdzakelijk uit gastro-intestinale stoornissen en huidaandoeningen. Bovendien werd in de periodieke veiligheidsrapporten (PSUR's), het grootschalige gebruik van ciprofloxacin in aanmerking nemende sinds het in de handel is, geen veiligheidsprobleem gesignaleerd voor langdurig gebruik van ciprofloxacin. Het CHMP was het er derhalve mee eens dat de veiligheidsgegevens geen bewijzen leveren dat een lange behandelingsduur tot maximaal 3 maanden invloed heeft op het veiligheidsprofiel van ciprofloxacin.

Dosering bij de behandeling van bovensteluchtweginfecties

Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning om de werkzaamheid-risicoverhouding van de laagste voorgestelde dosis (500 mg b.i.d.) voor de behandeling van een bovensteluchtweginfectie nader te onderbouwen, met name met betrekking tot maligne otitis externa. Het CHMP was op basis van de

overgelegde gegevens van oordeel dat 500 mg b.i.d. kan worden gebruikt voor de orale behandeling van bovensteluchtweginfecties, zoals acute exacerbaties van chronische sinusitis en chronische otitis media purulenta. De aanbevolen dosis kan hoger zijn (750 mg b.i.d.), afhankelijk van de ernst en het micro-organisme. De orale dosis van 500 mg b.i.d. werd echter niet geschikt geacht voor de behandeling van maligne otitis externa; hiervoor werd een dosis van 750 mg b.i.d. voor orale toediening aanbevolen.

Veiligheidsprofiel van ciprofloxacine op de lange termijn bij de behandeling van bovensteluchtweginfecties

Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning om een motivatie voor een behandelingsduur van 3 maanden bij bovensteluchtweginfecties en om een onderbouwing van de lange-termijnveiligheid bij dergelijk langdurig gebruik. In het algemeen vereisen bovensteluchtweginfecties een kortdurende antibioticumkuur. In studies die het gebruik van orale ciprofloxacine bij acute exacerbaties van chronische sinusitis en exacerbaties van chronische otitis media ondersteunen, was de behandelingsduur 10 dagen en lieten de werkzaamheidsresultaten zien dat dit lang genoeg is.

Voor infecties als maligne otitis extra is het scenario echter anders. Vaak gaat het om een hardnekkige bacteriële infectie van het oor, het mastoïd en de schedelbasis, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*. Klassiek doet de infectie zich voor bij oudere patiënten met diabetes en men denkt dat de infectie op de botkraakbeenovergang ontstaat. De infectie breidt zich meestal uit naar de schedelbasis en het mastoïd, met craniale neuropathie en soms hersenabscessen of sfenoidale sinusitis tot gevolg. De gemiddelde duur van de ciprofloxacinebehandeling voor maligne otitis externa, zoals gerapporteerd in de meta-analyse van 13 publicaties, die door Gehanno (1993) werden gepubliceerd, was 3 maanden (6 maanden in 3 studies, 2 maanden in een studie). Ook in de extra studies die werden overgelegd, werd aangegeven dat de optimale duur van antibioticumtoediening wel 8 tot 12 weken kan zijn, gezien het weerspannige karakter van de infectie.

Het CHMP en de aanvrager/houder van de handelsvergunning waren het er dan ook over eens dat een duur van maximaal 3 maanden gerechtvaardigd is voor de behandeling van maligne otitis externa met ciprofloxacine. Het CHMP is tevens van mening dat de veiligheidsgegevens geen bewijs leveren dat een lange behandelingsduur tot maximaal 3 maanden invloed heeft op het veiligheidsprofiel van ciprofloxacine.

Dosering voor de behandeling van infecties die door *Vibrio cholerae* worden veroorzaakt

Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning om het voorgestelde doseringsschema voor de behandeling van door *Vibrio cholerae* veroorzaakte infecties te onderbouwen (voor de orale en de intraveneuze formuleringen). In het oorspronkelijke document stelde de aanvrager/houder van de handelsvergunning een orale dosering voor van 500 mg 1 dd en een intraveneuze dosering van 200 mg 2 dd. Deze voorstellen correspondeerden echter niet met de bio-equivalentiegegevens. De aanvrager/houder van de handelsvergunning stelde vervolgens voor hetzelfde voorstel aan te houden als voor andere diarree-indicaties, waarin rekening wordt gehouden met de gegevens die een dagelijkse orale dosis van 500 mg b.i.d. ondersteunen en waarbij, vanuit het oogpunt van de biologische beschikbaarheid, de corresponderende intraveneuze dosering 400 mg b.i.d. zou moeten zijn. Het CHMP ging akkoord met dit laatste voorstel van de aanvrager/houder van de handelsvergunning, dat overeenkomt met de bio-equivalentiegegevens.

Dosering voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis

Het CHMP verzocht de aanvrager/houder van de handelsvergunning om aan te tonen dat een dosis van 100 mg b.i.d. gedurende 3 dagen (die momenteel in een aantal EU-landen valide is) geschikt is voor de behandeling van ongecompliceerde cystitis bij jonge vrouwen, op basis van de epidemiologische cijfers die op de potentieel verantwoordelijke bacteriën betrekking hebben en op basis van de behandelingsrespons in vergelijking met de voorgestelde hogere dosis van 250 mg - 500 mg b.i.d.

Na zorgvuldige evaluatie ging het CHMP met de aanvrager/houder van de handelsvergunning akkoord om het dosisschema "100 mg b.i.d. gedurende 3 dagen", dat aan de behandeling van ongecompliceerde cystitis was toegekend, te schrappen. Gezien het risico dat de behandeling geen succes heeft en rekening houdend met de epidemiologische problemen als gevolg van dit suboptimale schema, kon deze dosering niet worden geadviseerd.

Dosisaanpassing voor patiënten met een verminderde nierfunctie

Het CHMP beoordeelde het aanvankelijke voorstel van de aanvrager/houder van de handelsvergunning voor de dosisaanpassing bij patiënten met een verminderde nierfunctie en was van mening dat dit slecht was onderbouwd. Het CHMP verzocht derhalve om een herzien voorstel, met specifieke documentatie als ondersteuning.

Vervolgens bereikte het CHMP een overeenkomst met de aanvrager/houder van de handelsvergunning inzake de nieuwe voorstellen voor dosisaanpassing bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Overige rubrieken van de SPC

De volgende rubrieken van de SPC werden tijdens deze verwijzingsprocedure eveneens aan een uitgebreide harmonisatie onderworpen, te weten de rubrieken 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, 4.5 Interacties, 4.6 Zwangerschap en borstvoeding, 4.8 Bijwerkingen, 4.9 Overdosering, 5.1 Farmacodynamische eigenschappen, en 5.2 Farmacokinetische eigenschappen.

Bijsluiter en etikettering

Met de veranderingen van de SPC is rekening gehouden bij de wijzigingen van de bijsluiter en de etikettering.

Formulering van de tabletten met gereguleerde afgifte

Wat de SPC van de tabletten met gereguleerde afgifte betreft werd geen voorstel voor een geharmoniseerde SPC ingediend. De aanvrager/houder van de handelsvergunning stelde voor om de ciprofloxacinetabletten met gereguleerde afgifte buiten deze verwijzingsprocedure te houden om de harmonisatieprocedure sterk te vergemakkelijken. Gegeven het feit dat verscheidene EU-landen vanwege een negatieve baten-risicoverhouding geweigerd hebben een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van de tabletten met gereguleerde afgifte, en in aanmerking nemend dat slechts vijf landen deze farmaceutische formulering hebben goedgekeurd, zou geen consensusaanbeveling voor de SPC-formulering op Europees niveau kunnen worden verkregen, op basis van de onderhavige verwijzingsprocedure krachtens artikel 30.

Het CHMP en de aanvrager/houder van de handelsvergunning waren het derhalve eens over het voorstel om de nationale SPC's van de ciprofloxacinetabletten met gereguleerde afgifte in de Europese lidstaten waarin het geneesmiddel is toegelaten, aan te passen aan de uitkomst van de verwijzingsprocedure voor de overige Ciprofloxacine Bayer-formuleringen, door adequate nationale wijzigingen te accepteren. Van belang is dat de tabletformulering met gereguleerde afgifte geen nieuwe indicaties zou krijgen. Alleen de indicaties die al zijn opgenomen in de huidige SPC van de tabletten met gereguleerde afgifte, zouden vervolgens worden geharmoniseerd tot de individueel overeengekomen formulering van elke corresponderende indicatie, conform de uitkomst van de verwijzing krachtens artikel 30.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisatie van de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en bijsluiter tot doel had;
- de samenvattingen van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter als voorgesteld door de houders van de handelsvergunning beoordeeld zijn op basis van de ingediende documentatie en de discussie binnen het comité;
- het CHMP concludeerde dat de vergunning voor het in de handel brengen voor orale en intraveneuze formuleringen voor volwassenen kon worden geharmoniseerd met betrekking tot de volgende indicaties:
 - Ondersteluchtweginfecties die door gramnegatieve bacteriën zijn veroorzaakt:
 - exacerbaties van chronisch obstructief longlijden
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiectasieën

- pneumonie
- Chronische otitis media purulenta
- Acute exacerbaties van chronische sinusitis, met name als die door gramnegatieve bacteriën worden veroorzaakt
- Urineweginfecties
- Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis (uitsluitend voor orale formuleringen)
- Epididymo-orchitis, inclusief gevallen die door *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt
- Pelvic inflammatory disease (PID), inclusief gevallen die door *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt
- Infecties van het maag-darmstelsel (bijv. reizigersdiarree)
- Intra-abdominale infecties
- Door gramnegatieve bacteriën veroorzaakte infecties van huid en zachte weefsels
- Maligne otitis externa
- Bot- en gewrichtsinfecties
- Behandeling van infecties bij neutropenische patiënten
- Profylaxe van infecties bij neutropenische patiënten
- Profylaxe van door *Neisseria meningitidis* veroorzaakte invasieve infecties (uitsluitend voor orale formuleringen)
- Inhalatieantrax (postexpositieprofylaxe en curatieve opzet);

- het CHMP concludeerde dat de vergunning voor het in de handel brengen voor orale en intraveneuze formuleringen voor kinderen en adolescenten kon worden geharmoniseerd met betrekking tot de volgende indicaties:

- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*
- Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis
- Inhalatieantrax (postexpositieprofylaxe en curatieve opzet),

adviseerde het CHMP goedkeuring van de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van Ciprofloxacine Bayer en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

BIJLAGE III

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 100 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | 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 | |
| | Gecomplieerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecomplieerde 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) |
| | 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 | 500 mg, eenmalig | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maagdarmsstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteria</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|-------------------------------|--|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 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 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> |

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 |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. 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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacinetabletten moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacinetabletten-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 ciprofloxacinetabletten voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

Ciprofloxacinetabletten 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.

Gecomplieerde 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.

Skeletspierstelsel

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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

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 gecontra-indiceerd.

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gezamenlijk 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 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).

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 mineralensupplementen (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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio- oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|--|--|
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urineweg- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg 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 ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

Distributie

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 250 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en bij kinderen en adolescenten het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | 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 |
| Urिनeweginfecties | 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 | |
| | Gecomplieerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecomplieerde 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) |
| | 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 | 500 mg eenmalig. | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 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</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|-------------------------------|--|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 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 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> |

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 |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. 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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacinetabletten moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacinetabletten-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 ciprofloxacinetabletten voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Het gebruik van ciprofloxacine bij andere specifieke ernstige infecties, anders dan degenen die hierboven zijn genoemd, is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen na een enkelvoudige dosis optreden (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet 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 ciprofloxacin lichtgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacin innemen, moet men aanraden om rechtstreekse blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV-stralen te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gezamenlijk 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 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

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 mineralensupplementen (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 stijgen. 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 infectieuze, 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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Voedings- en stof- wisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaap- stoornissen Smaak- stoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levens- bedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Lichtgevoelig- heidsreacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levens- bedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levens- bedreigend) | |
| Skeletspier- stelsel-, bindweefsel- en bot- aandoeningen | | 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 urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|---|
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrijsche 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg 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 ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

Distributie

Eiwitbinding van ciprofloxacine is zwak (20-30%). Ciprofloxacine en de stof is grotendeels in een niet-geïoniseerde vorm in plasma aanwezig en heeft een groot steady-state distributievolume van 2-3 l/kg lichaamsgewicht. Ciprofloxacine bereikt hoge concentraties in diverse weefsels, zoals de longen (epitheelvoelstof, alveolaire macrofagen, biopsieweefsel), sinussen, ontstoken laesies (cantharidineblaarvoelstof) 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: desethyleenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) en formylciprofloxacine (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding. Van ciprofloxacine is bekend dat het een matige remmer is van de CYP450 1A2 iso-enzymen.

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 500 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | 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 kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden | |
| | Gecomplieerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecomplieerde 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) |
| | 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 | 500 mg eenmalig. | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 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</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|-------------------------------|--|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 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 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> |

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 |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. 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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacinetabletten moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel, tenzij ciprofloxacinetabletten-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 ciprofloxacinetabletten voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Het gebruik van ciprofloxacine bij andere specifieke ernstige infecties, anders dan degenen die hierboven zijn genoemd, is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid en allergische reacties, waaronder anafylaxie en anafylactoïde reacties, kunnen na een enkelvoudige dosis optreden (zie rubriek 4.8) en kunnen levensbedreigend zijn. Als een dergelijke reactie optreedt, moet 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 ciprofloxacin lichtgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacin innemen, moet men aanraden om rechtstreekse blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV-stralen te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gezamenlijk 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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 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 mineralensupplementen (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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Voedings- en stof- wisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levens- bedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | 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 urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|--|--|----------------------------------|---|
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrijsche 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

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 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 desethyleenciprofloxacine (M 1), sulfociprofloxacine (M 2), oxociprofloxacine (M 3) en formylciprofloxacine (M 4). De metabolieten vertonen een *in vitro* antimicrobiële werking maar dan in mindere mate dan de moederverbinding.

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatriche patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 750 mg filmomhulde tabletten zijn geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties, (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | 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 |
| Urिनeweginfecties | 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 | |
| | Gecomplieerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecomplieerde 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) |
| | 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 | 500 mg eenmalig. | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 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</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|-------------------------------|--|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 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 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> |

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 |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|---|---|
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. 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.

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

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

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De tabletten moeten met vloeistof worden doorgeslikt zonder erop te kauwen. De tabletten kunnen onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen. Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

Als een dosis Ciprofloxacinetabletten is overgeslagen, moet de vergeten dosis zo snel mogelijk worden ingenomen. Men mag geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen.

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 ciprofloxacinetabletten en tizanidine (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

Ciprofloxacinetabletten 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 ciprofloxacinetabletten met één of meer andere geschikte antibacteriële middelen gecombineerd worden.

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacinetabletten moet tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacinetabletten-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 ciprofloxacinetabletten voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

Ciprofloxacinetabletten 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.

Gecomplieerde 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

Skeletspierstelsel

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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen. Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gezamenlijk van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij Ciprofloxacin Bayer (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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

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 mineralensupplementen (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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Voedings- en stof- wisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psychomoto- rische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypo-esthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleurwaarne- ming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levens- bedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | 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 urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|---|
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg 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 ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

Distributie

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatriche patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie (sachets met één dosis)

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De Ciprofloxacin Bayer 250 mg orale suspensie in sachets met één dosis is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | 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 | |
| | Gecompileerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecompileerde 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) |
| | 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 | 500 mg eenmalig | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 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</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|-------------------------------|---|
| 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 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> |

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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De orale suspensie in sachets met één dosis kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacin dient 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 orale suspensie kan innemen (bv. patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneuze ciprofloxacin te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

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

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

De keuze voor 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 anthrax 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.

Gecomplieerde 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.

Skeletspierstelsel

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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen. Ciprofloxacin Bayer moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

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

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

Ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na een behandeling (tot enkele weken na een behandeling) kan wijzen op colitis als gevolg van een antibioticum (dit is levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) die meteen behandeld moet worden (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin meteen

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij Ciprofloxacin Bayer (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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

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 mineralensupplementen (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 ciprofloxacine moet echter worden vermeden, omdat de absorptie van ciprofloxacine verminderd kan zijn.

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacine op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere xanthinederivaten

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

Fenytoïne

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

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine 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 ciprofloxacine en een oraal anticoagulans.

Ropinirol

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

Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacine met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacine (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 Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio- oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|--|--|
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoorverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat-- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings-- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | 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 urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toedienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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 ciprofloxacine (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg 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 ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

De farmacokinetiek van ciprofloxacine orale suspensie 250 mg en 500 mg in sachets met één dosis is vergelijkbaar met die van de tabletten.

Distributie

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

stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

Metabolisme

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacine fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen

of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyrase-remmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Pak het voorgeschreven aantal sachets. Schud het sachet waarbij u lichte druk op de zijanten uitoefent. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[Nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale suspensie (sachets met één dosis)

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De Ciprofloxacin Bayer 500 mg orale suspensie in sachets met één dosis is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - 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 ciprofloxacine 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*
- Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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 | |
| | Gecompileerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Gecompileerde 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) |
| | 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 | 500 mg eenmalig. | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 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</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd. | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 tot -14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|-------------------------------|---|
| 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 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> |

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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De orale suspensie in sachets met één dosis kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacine dient 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 orale suspensie kan innemen (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 Bijzondere 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 de onvoldoende werkzaamheid hiertegen.

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. 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 ciprofloxacine voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Skeletspierstelsel

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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroïden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met Ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen. Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

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

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

Ernstige en aanhoudende diarree tijdens of na een behandeling (tot enkele weken na een behandeling) kan wijzen op colitis als gevolg van een antibioticum (dit is levensbedreigend met een mogelijk fatale afloop) die meteen behandeld moet worden (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen moet ciprofloxacin meteen

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij 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 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

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 mineralensupplementen (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 Bayer. 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-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

Bijwerkingen afkomstig uit klinisch onderzoek en post-marketing surveillance met Ciprofloxacin Bayer (orale, intraveneuze en sequentietherapie), 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 | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Geheer-verlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat-- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |

| 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) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 ciprofloxacine (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacine kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen

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

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |
| INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van enkelvoudige doses van 250 mg, 500 mg en 750 mg ciprofloxacine-tabletten wordt ciprofloxacine snel en goed geabsorbeerd, hoofdzakelijk uit de dunne darm, waarbij 1-2 uur later de maximale serumconcentratie wordt bereikt.

Enkelvoudige doses van 100-750 mg 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 ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

De farmacokinetiek van ciprofloxacine orale suspensie 250 mg en 500 mg in sachets met één dosis is vergelijkbaar met die van de tabletten.

Distributie

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

Metabolisme

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatriche patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Pak het voorgeschreven aantal sachets. Schud het sachet waarbij u lichte druk op de zijkanten uitoefent. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[Nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg/ml, granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - 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 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
- 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n)), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--------------------------|---|--|---|---|
| Lagere luchtweginfecties | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 750 mg 2 dd. | 15 ml 2 dd . (drie maatlepels van 5 ml 2 dd.)) | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Ongecompliceerde cystitis | 250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 10 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 3 dagen |
| | | Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden dit komt overeen met 10 ml enkele dosis = twee 5 ml maatlepels als een enkele dosis | | |
| | Gecompliceerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 7 dagen |
| | Gecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|--|-------------------------------|--|--|
| | Prostatitis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis | 500 mg eenmalig | 10 ml als een enkele dosis. (komt overeen met twee 5 ml maatlepels als een enkele dosis) | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd . (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd | 10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacin) |
|---|---|-------------------------------|---|---|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| Infecties van botten en gewrichten | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene patiënten Ciprofloxacin Bayer moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd. tot 15 ml 2 dd. (twee maatlepels van 5 ml 2 dd. tot drie maatlepels van 5 ml 2 dd.) | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van <i>Neisseria meningitidis</i> | | 500 mg eenmalig | 10 ml als een enkele dosis (komt over met twee maatlepels van 5 ml 2 dd. als een enkele dosis) | 1 dag (enkele dosis) |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen. | | 500 mg 2 dd. | 10 ml 2 dd (twee maatlepels van 5 ml 2 dd.) | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

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, overeenkomend met 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml 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, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml 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, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,3 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 10 ml 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, overeenkomend met 0,4 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 15 ml 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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De orale suspensie kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. Ciprofloxacin dient 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 suspensie kan innemen (bv. patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneuze ciprofloxacin te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

Uiterlijk van het gereconstitueerde product:

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

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

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

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

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

De keuze voor 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 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.

Skeletspierstelsel

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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevalen 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

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Sucrosebelasting

Omdat de suspensie voor oraal gebruik sucrose bevat, mag het niet gebruikt worden bij patiënten met fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-tekort. Ciprofloxacin Bayer 50 mg/ml suspensie bevat 1,4 g sucrose per maatlepel; hier moet rekening mee gehouden worden bij de omrekening naar dagelijkse inname.

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. sevelamer), 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 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-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

| Systeem/ orgaanklassen | Vaak ≥ 1/100 tot < 1/10 | Soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100 | Zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000 | Zeer zelden < 1/10.000 | Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | Mycotische superinfecties | Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4) | | |
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Geheerverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |

| 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) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

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 het verband tussen de AUC (area under the curve) en de MIC.

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen

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

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

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

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

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

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

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

Distributie

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

stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacine fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen

of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyrase-remmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De kleine fles bevat het werkzame bestanddeel en de grote fles het oplosmiddel. Open beide flessen

Reconstitutie

Duw de dop volgens de instructies naar beneden terwijl u deze linksom draait. Doe al het granulaat in de grote fles met de suspensievloeistof.

Geen water bij de suspensie gieten!

Sluit de grote fles goed af volgens de instructies op de dop en schud flink gedurende ongeveer 15 seconden.

Nu is de suspensie klaar om te gebruiken.

De klaargemaakte suspensie innemen

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

De maatlepel met de markering “½” komt overeen met 2,6 ml en bevat 2,5 ml van de eindsuspensie en “1/1” komt overeen met 5,2 ml en bevat 5,0 ml van de eindsuspensie. De gemarkeerde maatlepel moet worden

gebruikt om de benodigde voorgeschreven hoeveelheid Ciprofloxacin Bayer orale suspensie 50 mg/ml af te meten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[Nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml, granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie
[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De Ciprofloxacin Bayer 100 mg/ml orale suspensie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties, (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

- Lagere luchtweginfecties veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën:
 - 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*
- Gecompliceerde 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en, bij kinderen en adolescenten het lichaamsgewicht van de patiënt.

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

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--------------------------|---|--|---|--|
| Lagere luchtweginfecties | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 750 mg 2 dd. | 7,5 ml 2 dd . (anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Ongecompliceerde cystitis | 250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd | 2,5 ml 2 dd. tot 5 ml 2 dd . (halvemaatlepel van 5 ml 2 dd. tot een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 3 dagen |
| | | Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden komt overeen met 5 ml enkele dosis = een 5 ml maatlepels als een enkele dosis | | |
| | Gecompliceerde cystitis Ongecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 dagen |
| | Gecompliceerde pyelonefritis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | ten minste 10 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen) |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|--|-------------------------------|---|--|
| | Prostatitis | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis | 500 mg eenmalig | 5 ml als een enkele dosis. (komt over een met een 5 ml maatlepels als een enkele dosis) | 1 dag (enkele dosis) |
| | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd . (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 500 mg 2 dd | 5 ml 2 dd (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 500 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 500 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 dagen |

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Dagelijkse dosis in ml (aantal maatlepels van 5 ml) | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|--|---|-------------------------------|--|--|
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd. (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 5 tot 14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd. (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 7 tot 14 dagen |
| Infecties van botten en gewrichten | | 500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd. | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd. (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene patiënten Ciprofloxacine Bayer 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. | 5 ml 2 dd. tot 7,5 ml 2 dd. (een maatlepel van 5 ml 2 dd. tot anderhalve maatlepel van 5 ml 2 dd.) | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van <i>Neisseria meningitidis</i> | | 500 mg eenmalig | 5 ml als een enkele dosis (komt overeen met een maatlepel van 5 ml als een enkele dosis) | 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. | 5 ml 2 dd (een maatlepel van 5 ml 2 dd.) | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg en in ml | Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine) |
|---|--|---|
| Cystische fibrose | 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 7,5 ml 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, overeenkomend met 0,1 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 7,5 ml 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, overeenkomend met 0,1 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 0,15 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 5 ml 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, overeenkomend met 0,2 ml/kg lichaamsgewicht 2 dd. met een maximum van 7,5 ml 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 ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 250-500 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

De orale suspensie kan onafhankelijk van de maaltijden worden ingenomen.

Het innemen op nuchtere maag versnelt de absorptie van het werkzame bestanddeel. ciprofloxacin dient 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 suspensie kan innemen (bv. patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om de behandeling met intraveneuze ciprofloxacin te starten tot het mogelijk is om op orale toediening over te gaan.

Uiterlijk van het gereconstitueerde product:

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

½ maatlepel (ongeveer 2,5 ml suspensie) bevat ongeveer 250 mg ciprofloxacin.

1 maatlepel (ongeveer 5,0 ml suspensie) bevat ongeveer 500 mg ciprofloxacin.

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

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

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

De keuze voor 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 ciprofloxacin rechtvaardigen. Het gebruik van ciprofloxacin bij andere specifieke ernstige infecties, anders dan degenen die hierboven zijn, is niet klinisch onderzocht en de klinische ervaring is beperkt. Daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van patiënten met deze infecties.

Overgevoeligheid

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

Skeletspierstelsel

Doorgaans mag ciprofloxacin niet gebruikt worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van een peesaandoening als gevolg van een behandeling met 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 (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met Ciprofloxacin ciprofloxacin worden stopgezet en. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen. Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen, zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

Er is melding gemaakt van kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacin (zie rubriek 4.8). Patiënten die ciprofloxacin 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 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

Hemolische reacties zijn gemeld bij gebruik van ciprofloxacin bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Ciprofloxacin moet bij deze patiënten worden 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

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

Sucrosebelasting

Omdat de suspensie voor oraal gebruik sucrose bevat, mag het niet gebruikt worden bij patiënten met fructose-intolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-tekort. Ciprofloxacin Bayer 100 mg/ml suspensie bevat 1,3 g sucrose per maatlepel; hier moet rekening mee gehouden worden bij de omrekening naar dagelijkse inname.

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. sevelamer), 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 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 ciprofloxacine 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 ciprofloxacine en een oraal anticoagulans.

Ropinirol

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

Clozapine

Na gelijktijdige toediening van 250 mg ciprofloxacine met clozapine gedurende 7 dagen waren de serumspiegels van clozapine en N-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacine (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 Bayer (orale, intraveneuze en sequentherapie), gerangschikt volgens frequentie, worden hieronder vermeld. De analyse van de frequentie gaat uit van de data van zowel de orale als de intraveneuzetoediening 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 lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombo- cytopenie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|---|--|
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichts- vermogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Geheerverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |
| Skelet- spierstelsel-, bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |

| 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) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|--|
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte 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).

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02.

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen

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

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus spp.</i> ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter</i> spp. ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

| INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN |
|--|
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven beschreven |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| * De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties. + Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU landen (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van <i>Bacillus anthracis</i> sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacin in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen. (2): Meticillineresistente stafylokokken brengen doorgaans een co-resistentie tegen fluorochinolonen tot expressie. Het percentage resistentie tegen meticilline bedraagt ongeveer 20 tot 50% bij alle stafylokokkensoorten. |

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

De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 70-80%.

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

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

Distributie

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

stelsel (urine, prostaat, endometrium) waar totale concentraties worden bereikt die plasmaconcentraties overschrijden.

Metabolisme

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis, die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrische patiënten met diverse infecties bedraagt de voorspelde gemiddelde halfwaardetijd bij kinderen ongeveer 4-5 uur en schommelt de biologische beschikbaarheid van de orale suspensie tussen 50 en 80%.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

Zoals een aantal andere chinolonen is ciprofloxacine fototoxisch bij dieren bij klinisch relevante blootstellingsniveaus. Gegevens over fotomutageniciteit/fotocarcinogeniciteit tonen een zwak fotomutageen

of fotocarcinogeen effect aan voor ciprofloxacin *in vitro* en in experimenteel onderzoek bij dieren. Dit effect was vergelijkbaar met dat van andere gyrase-remmers.

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De kleine fles bevat het werkzame bestanddeel en de grote fles het oplosmiddel. Open beide flessen.

Reconstitutie

Duw de dop volgens de instructies naar beneden terwijl u deze linksom draait. Doe al het granulaat in de grote fles met de suspensievloeistof.

Geen water bij de suspensie gieten!

Sluit de grote fles goed af volgens de instructies op de dop en schud flink gedurende ongeveer 15 seconden.

Nu is de suspensie klaar om te gebruiken.

De klaargemaakte suspensie innemen

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

De maatlepel met de markering “½” komt overeen met 2,6 ml en bevat 2,5 ml van de eindsuspensie en “1/1” komt overeen met 5,2 ml en bevat 5,0 ml van de eindsuspensie. De gemarkeerde maatlepel moet worden

gebruikt om de benodigde voorgeschreven hoeveelheid Ciprofloxacin Bayer orale suspensie 100 mg/ml af te meten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[Nationaal te implementeren.]

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

[Nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[Nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 200 mg/100 ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

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

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacine tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--|--------------------------------|---|
| Lagere luchtweginfecties | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 400 mg 3 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen) |
| | Prostatitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 2-4 weken (acuut) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 400 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 400 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 400 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 400 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 5-14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--------------------------------|--|
| Infecties van botten en gewrichten | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 400 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

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

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

| Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²] | Serumcreatinine [μmol/l] | Intraveneuze dosis [mg] |
|--|-------------------------------------|---|
| > 60 | < 124 | zie gebruikelijke dosering. |
| 30 – 60 | 124 tot 168 | 200-400 mg om de 12 uur |
| < 30 | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |
| Patiënten die hemodialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

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

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet

tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacineresistente *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.

Gecomplieerde 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 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 een chinolon. In zeer zeldzame gevallen kan desalniettemin na microbiologische documentatie van het causatieve organisme en na de voordelen tegen de risico's te hebben afgewogen 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 corticosteroiden 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 lichtgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacine innemen, moet men aanraden om rechtstreekse blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV-stralen te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

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 Bayer 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 gecontra-indiceerd.

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij 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

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

Gelijktijdige 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.

Reactie op de plaats van injectie

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

Glucosebelasting

Ciprofloxacin-oplossing voor infusie bevat 5 g glucose in 100 ml oplossing voor infusie. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van Ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere xanthinderivaten

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

Fenytoïne

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

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met warfarine kan de anticoagulerende effecten ervan versterken. Een groot aantal gevallen van versterkte werking van het orale anticoagulans is gemeld bij patiënten die antibacteriële middelen krijgen, waaronder 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-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

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, diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag, en reacties op de plaats van injectie en infusie.

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

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

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoor- nissen Smaakstoor- nissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsver- mogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatiche icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheds- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|---|---|---|--|---|
| Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en - spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine-weg- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening) | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte Verhoogd amylasegehalte | | |

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme:

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

PK/PD verband:

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

Resistentiemechanisme:

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel (DNA-gyrase als topo-isomerase IV). De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld

Spectrum van antibacteriële werking:

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter</i> spp. ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze infusie van ciprofloxacin werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

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

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

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

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

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

Distributie

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Aangezien de oplossing voor infusie lichtgevoelig is mogen de zakken voor infusie alleen vlak vóór gebruik uit de doos worden genomen. In daglicht wordt een volledige werkzaamheid gegarandeerd gedurende een periode van drie dagen.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 400 mg/200 ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

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

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacine tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--|--------------------------------|---|
| Lagere luchtweginfecties | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 400 mg 3 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abcessen) |
| | Prostatitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 2-4 weken (acuut) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 400 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 400 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 400 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 400 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 5-14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--------------------------------|--|
| Infecties van botten en gewrichten | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 400 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

| Indicatie | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|---|---|--|
| Cystische fibrose | 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis. | 10 tot 14 dagen |
| Gecompliceerde urineweginfecties en pyelonefritis | 6 mg/kg 3 dd tot 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd en maximaal 400 mg per dosis. | 10 tot 21 dagen |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 10 mg/kg 2 dd tot 15 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd en maximaal 400 mg per dosis. | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |
| Andere ernstige infecties | 10 mg/kg lichaamsgewicht 3 dd. en maximaal 400 mg per dosis. | Afhankelijk vna 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] | Intraveneuze dosis [mg] |
|--|-------------------------------------|---|
| > 60 | < 124 | zie gebruikelijke dosering. |
| 30 – 60 | 124 tot 168 | 200-400 mg om de 12 uur |
| < 30 | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |
| Patiënten die hemodialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

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

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet

tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacineresistente *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.

Gecomplieerde 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 gestopt worden, en is een geschikte medische behandeling vereist.

Skeletspierstelsel

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

Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden gestopt. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden gestopt (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden gestopt.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

Er is melding gemaakt van kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacin (zie rubriek 4.8).

Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten goed gehydrateerd zijn en een overmatige alkaliniteit van de urine moet worden vermeden.

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij 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

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Reactie op de plaats van injectie

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

Glucosebelasting

Ciprofloxacin-oplossing voor infusie bevat 10 g glucose in 200 ml oplossing voor infusie. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met diabetes mellitus

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere xanthinederivaten

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

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van Ciprofloxacin Bayer 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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De gegevens die beschikbaar zijn over de toediening van 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, diarree, braken, tijdelijk verhoogde transaminasewaarden, uitslag, en reacties op de plaats van injectie en infusie.

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

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

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornis- sen Smaakstoornis- sen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsver- mogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatiche icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheds- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|---|--|---|--|---|
| Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en - spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening) | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte Verhoogd amylasegehalte | | |

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme:

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

PK/PD verband:

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

Resistentiemechanisme:

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

Spectrum van antibacteriële werking:

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter</i> spp. ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze infusie van ciprofloxacin werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

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

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

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

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

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

Distributie

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Aangezien de oplossing voor infusie lichtgevoelig is mogen de zakken voor infusie alleen vlak vóór gebruik uit de doos worden genomen. In daglicht wordt een volledige werkzaamheid gegarandeerd gedurende een periode van drie dagen.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 100 mg/50 ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

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

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

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

Kinderen en adolescenten

- Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose, veroorzaakt door *Pseudomonas aeruginosa*
- 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 / 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 ciprofloxacin van het/de causatieve organisme(n), de nierfunctie van de patiënt en bij kinderen en adolescenten, het lichaamsgewicht van de patiënt.

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacin tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--|--------------------------------|--|
| Lagere luchtweginfecties | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 400 mg 3 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urिनeweginfecties | Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |
| | Prostatitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 2-4 weken (acuut) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 400 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 400 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 400 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 400 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 5-14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--------------------------------|--|
| Infecties van botten en gewrichten | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 400 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

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

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

| Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²] | Serumcreatinine [μmol/l] | Intraveneuze dosis [mg] |
|--|-------------------------------------|---|
| > 60 | < 124 | zie gebruikelijke dosering. |
| 30 – 60 | 124 tot 168 | 200-400 mg om de 12 uur |
| < 30 | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |
| Patiënten die hemodialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

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

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet

tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij 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 ciprofloxacine voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Overgevoeligheid

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

Skeletspierstelsel

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

Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

Er is melding gemaakt van kristalurie als gevolg van het gebruik van ciprofloxacin (zie rubriek 4.8).

Patiënten die ciprofloxacin krijgen, moeten goed gehydrateerd zijn en een overmatige alkaliniteit van de urine moet worden vermeden.

Lever-/galstelsel

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

Gelijktijdige 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.

Reactie op de plaats van injectie

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

NaCl-belasting

Bij patiënten bij wie de inname van natrium een medisch probleem vormt (patiënten met congestief hartfalen, nierfalen, nefrotisch syndroom, enz.), moet met de bijkomende natriumbelasting rekening worden gehouden (voor het natriumchloridegehalte, zie rubriek 2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere 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-desmethylclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornis- sen Smaakstoornis- sen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsver- mogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatiche icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheds- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|---|---|---|--|---|
| Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en - spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine-weg- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening) | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte Verhoogd amylasegehalte | | |

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze infusie van ciprofloxacin werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

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

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

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

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

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

Distributie

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gemakshalve moet de stop van de flacon voor infusie bij gebruik in de middelste ring doorprikt worden. Als de buitenste ring doorprikt wordt, kan dit de stop van de flacon beschadigen.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 200 mg/100 ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4 en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

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

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacine tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--|--------------------------------|--|
| Lagere luchtweginfecties | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 400 mg 3 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |
| | Prostatitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 2-4 weken (acuut) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 400 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 400 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 400 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 400 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 5-14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--------------------------------|--|
| Infecties van botten en gewrichten | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 400 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

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

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

| Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²] | Serumcreatinine [μmol/l] | Intraveneuze dosis [mg] |
|--|-------------------------------------|---|
| > 60 | < 124 | zie gebruikelijke dosering. |
| 30 – 60 | 124 tot 168 | 200-400 mg om de 12 uur |
| < 30 | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |
| Patiënten die hemodialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

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

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet

tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij ciprofloxacineresistente *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.

Gecomplieerde 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 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 een chinolon. In zeer zeldzame gevallen kan desalniettemin na microbiologische documentatie van het causatieve organisme en na de voordelen tegen de risico's te hebben afgewogen 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 corticosteroiden 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 lichtgevoeligheidsreacties kan veroorzaken. Patiënten die ciprofloxacine innemen, moet men aanraden om rechtstreekse blootstelling aan overvloedig zonlicht of UV-stralen te vermijden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

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 gecontra-indiceerd.

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij 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

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

Gelijktijdige 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.

Reactie op de plaats van injectie

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

NaCl-belasting

Bij patiënten bij wie de inname van natrium een medisch probleem vormt (patiënten met congestief hartfalen, nierfalen, nefrotisch syndroom, enz.), moet met de bijkomende natriumbelasting rekening worden gehouden (voor het natriumchloridegehalte, zie rubriek 2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere xanthinederivaten

Bij gelijktijdige toediening van Ciprofloxacin Bayer 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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stofwisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoor- nissen Smaakstoor- nissen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsver- mogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatiche icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheds- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|---|---|---|--|---|
| Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Sierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en - spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine-weg- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening) | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte Verhoogd amylasegehalte | | |

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ⁺ * <i>Campylobacter</i> spp. ⁺ * <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i> |

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na intraveneuze infusie van ciprofloxacin werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacin was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

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

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

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

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

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

Distributie

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gemakshalve moet de stop van de flacon voor infusie bij gebruik in de middelste ring doorprikt worden. Als de buitenste ring doorprikt wordt, kan dit de stop van de flacon beschadigen.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

[nationaal te implementeren.]

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[nationaal te implementeren]

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin Bayer 400 mg/200 ml oplossing voor infusie is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties (zie rubrieken 4.4. en 5.1). Voordat met de therapie wordt begonnen moet er in het bijzonder gelet worden op beschikbare informatie over resistentie tegen ciprofloxacin.

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

Volwassenen

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

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

- Infecties van het maag-darmstelsel (bijvoorbeeld reizigersdiarree)

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

Nadat een intraveneuze behandeling is ingesteld, kan de behandeling op een orale behandeling met tabletten of een suspensie worden overgeschakeld als dit volgens de arts klinisch aangewezen is. Een i.v. behandeling moet zo snel mogelijk op een orale behandeling worden overgeschakeld.

In ernstige gevallen of wanneer de patiënt niet in staat is tabletten in te nemen (bijvoorbeeld patiënten met enterale voeding) wordt aanbevolen om behandeling te beginnen met intraveneuze ciprofloxacine tot omzetting naar orale toediening mogelijk is.

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

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

Volwassenen

| Indicaties | | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--|--------------------------------|--|
| Lagere luchtweginfecties | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| Hogere luchtweginfecties | Acute exacerbatie van chronische sinusitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Chronische purulente otitis media | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |
| | Maligne otitis externa | 400 mg 3 dd | 28 dagen tot 3 maanden |
| Urineweginfecties | Gecompliceerde en ongecompliceerde pyelonefritis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 21 dagen; de behandeling kan na 21 dagen worden voortgezet in bepaalde specifieke gevallen (zoals abscessen) |
| | Prostatitis | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 2-4 weken (acuut) |
| Infecties van de geslachtsorganen | Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | ten minste 14 dagen |
| Infecties van het maag-darmstelsel en intra-abdominale infecties | Diarree, veroorzaakt door bacteriële pathogenen, waaronder <i>Shigella</i> spp., met uitzondering van <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en empirische behandeling van ernstige reizigersdiarree | 400 mg 2 dd | 1 dag |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 | 400 mg 2 dd | 5 dagen |
| | Diarree, veroorzaakt door <i>Vibrio cholerae</i> | 400 mg 2 dd | 3 dagen |
| | Tyfuskoorts | 400 mg 2 dd | 7 dagen |
| | Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 5-14 dagen |
| Infecties van de huid en weke delen | | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | 7 tot 14 dagen |

| Indicaties | Dagelijkse dosis in mg | Totale duur van de behandeling (inclusief het zo snel mogelijk overschakelen op orale therapie) |
|--|--------------------------------|--|
| Infecties van botten en gewrichten | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | max. 3 maanden |
| Behandeling van infecties of profylaxe van infecties bij neutropene Ciprofloxacin moet in overeenstemming met de officiële richtlijnen gelijktijdig met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend | 400 mg 2 dd tot 400 mg 3 dd | De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet |
| Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling, voor patiënten bij wie parenterale behandeling noodzakelijk is. Het geneesmiddel moet zo snel mogelijk na een vermoede of bevestigde blootstelling worden toegediend. | 400 mg 2 dd | 60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i> |

Kinderen en adolescenten

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

Oudere patiënten

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

Gestoorde nier- en leverfunctie

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

| Creatinineklaring [ml/min/1,73 m²] | Serumcreatinine [μmol/l] | Intraveneuze dosis [mg] |
|--|-------------------------------------|---|
| > 60 | < 124 | zie gebruikelijke dosering. |
| 30 – 60 | 124 tot 168 | 200-400 mg om de 12 uur |
| < 30 | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |
| Patiënten die hemodialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur (na de dialyse) |
| Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan | > 169 | 200-400 mg om de 24 uur |

Voor patiënten met een gestoorde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast.

De dosering bij kinderen met een gestoorde nier- en/of leverfunctie is niet onderzocht.

Wijze van toediening

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

Ciprofloxacin moet met een intraveneuze infusie worden toegediend. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten.

Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Een langzame infusie in een grote ader zal het ongemak voor de patiënt tot een minimum beperken en zal het risico van veneuze irritatie verminderen.

De oplossing voor infusie kan ofwel rechtstreeks of na mengen met andere verenigbare oplossingen voor infusie worden toegediend (zie rubriek 6.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaerobe pathogenen

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

Streptokokken-infecties (waaronder *Streptococcus pneumoniae*)

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

Infecties aan de geslachtsorganen

Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory diseases) kunnen door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* worden veroorzaakt. Ciprofloxacin moet

tegelijkertijd worden toegediend met een ander geschikt antibacterieel middel tenzij 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 ciprofloxacine voor de behandeling van intra-abdominale infecties na een chirurgische ingreep.

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatie antrax

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

Kinderen en adolescenten

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

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

Gecomplieerde urineweginfecties en pyelonefritis

Een behandeling met ciprofloxacine moet bij urineweginfecties in overweging worden genomen wanneer andere behandelingen niet gebruikt kunnen worden en moet gebaseerd worden op de resultaten van de microbiologische documentatie.

Er is klinisch onderzoek verricht bij kinderen en adolescenten van 1-17 jaar.

Andere specifieke ernstige infecties

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

Overgevoeligheid

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

Skeletspierstelsel

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

Tendinitis en peesruptuur (met name de achillespees), soms bilateraal, kunnen bij ciprofloxacin-gebruik optreden, zelfs tijdens de eerste 48 uur van de behandeling. Het risico van tendinopathie kan hoger zijn bij oudere patiënten en bij patiënten die gelijktijdig met corticosteroiden worden behandeld (zie rubriek 4.8). Bij enig teken van tendinitis (bv. pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacin worden stopgezet. Men moet ervoor zorgen dat de aangedane ledematen rust krijgen.

Ciprofloxacin moet met de nodige voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met myasthenia gravis (zie rubriek 4.8).

Lichtgevoeligheid

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

Centraal zenuwstelsel

Van chinolonen is bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8). Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfbeschadigend gedrag. In deze gevallen moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Door patiënten die ciprofloxacin kregen zijn gevallen van polyneuropathie gemeld (gebaseerd op neurologische symptomen als pijn, een brandend gevoel, zintuigstoornissen of spierzwakte, alleen of in combinatie). Het gebruik van ciprofloxacin moet worden gestaakt als de patiënt symptomen van neuropathie ervaart, inclusief pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte om de ontwikkeling van een irreversibele aandoening te voorkomen (zie rubriek 4.8).

Hartaandoeningen

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

Maagdarmstelsel

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

Nieren en urinewegen

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

Lever-/galstelsel

Gevallen van levernecrose en levensbedreigend leverfalen zijn gemeld bij 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

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

Resistentie

Gedurende of na de behandeling met ciprofloxacin, kunnen bacteriën worden geïsoleerd die resistent zijn voor ciprofloxacin, met of zonder een klinisch 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, ropinirol, tizanidine). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en tizanidine is gecontra-indiceerd. 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).

Methotrexaat

Gelijktijdige 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.

Reactie op de plaats van injectie

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

NaCl-belasting

Bij patiënten bij wie de inname van natrium een medisch probleem vormt (patiënten met congestief hartfalen, nierfalen, nefrotisch syndroom, enz.), moet met de bijkomende natriumbelasting rekening worden gehouden (voor het natriumchloridegehalte, zie rubriek 2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Probenecide

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

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Andere 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-desmethyloclozapine met respectievelijk 29% en 31% gestegen. Klinisch toezicht en, indien nodig, een aanpassing van de dosis clozapine worden aanbevolen tijdens en kort na de gezamenlijke behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit voorzorg verdient het de voorkeur om het gebruik van ciprofloxacin tijdens de zwangerschap te vermijden.

Lactatie

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

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

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

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

| 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) |
|---|--------------------------------------|---|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen | | Eosinofilie | Leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocyto- penie Trombocytose | Hemolytische anemie Agranulo- cytose Pancytopenie (levens- bedreigend) Beenmerg- depressie (levens- bedreigend) | |
| Immuun- systeem- aandoeningen | | | Allergische reactie Allergisch oedeem / angio-oedeem | Anafylactische reactie Anafylactische shock (levens- bedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekte- achtige reactie | |
| Voedings- en stof- wisselings- stoornissen | | Anorexia | Hyperglykemie | | |
| Psychische stoornissen | | Psycho- motorische hyperactiviteit / agitatie | Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie Hallucinaties | Psychotische reacties (zie rubriek 4.4) | |
| Zenuwstelsel- aandoeningen | | Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornis- sen Smaakstoornis- sen | Paresthesie en dysesthesie Hypesthesie Tremor Epileptische aanvallen (zie rubriek 4.4) Vertigo | Migraine Coördinatie- stoornissen Gangstoornis Reukzenuw- stoornissen Intracraniale hypertensie | Perifere neuropathie (zie rubriek 4.4). |
| Oog- aandoeningen | | | Stoornissen van het gezichtsver- mogen | Afwijkingen in kleur- waarneming | |

| 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) |
|--|--------------------------------------|---|---|--|---|
| Evenwichts- orgaan- en oor- aandoeningen | | | Tinnitus Gehoerverlies / verminderd gehoor | | |
| Hart- aandoeningen | | | Tachycardie | | Ventriculaire aritmie, QT- verlenging, torsades de pointes * |
| Bloedvat- aandoeningen | | | Vasodilatatie Hypotensie Syncope | Vasculitis | |
| Ademhalings- stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen | | | Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening) | | |
| Maagdarm- stelsel- aandoeningen | Misselijkheid Diarree | Braken Pijn in maag/darmen en buik Dyspepsie Flatulentie | | Pancreatitis | |
| Lever- en gal- aandoeningen | | Verhoogde transaminase- waarden Verhoogde bilirubine- waarde | Gestoorde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis | Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedrei- gend leverfalen) (zie rubriek 4.4) | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | | Huiduitslag Pruritus Urticaria | Licht- gevoeligheids- reacties (zie rubriek 4.4) | Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens- Johnson (mogelijk levensbedrei- gend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedrei- gend) | |

| 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) |
|--|---|--|---|--|---|
| Skelet- spierstelsel- bindweefsel- en botaandoe- ningen | | Spierpijn (bv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie | Myalgie Artritis Verhoogde spier-tonus en - spierkrampen | Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4) | |
| Nier- en urine- aandoeningen | | Nierfunctie- stoornis | Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulo- interstitiële nephritis | | |
| Algemene aandoeningen en toe- dienings- plaats- stoornissen | Reacties op de injectie- en infusieplaats (alleen bij intraveneuze toediening) | Asthenie Koorts | Oedeem Zweten (hyperhidrose) | | |
| Onderzoeken | | Verhoogde alkalische fosfatase | Abnormaal protrombine- gehalte Verhoogd amylasegehalte | | |

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

4.9 Overdosering

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

Symptomen van overdosering omvatten: duizeligheid, tremor, hoofdpijn, vermoeidheid, epileptische aanvallen, hallucinaties, verwardheid, 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 categorie: fluorochinolonen, ATC-code: J01MA02

Werkingsmechanisme

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

PK/PD verband

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

Resistentiemechanisme

In vitro resistentie tegen ciprofloxacin kan ontstaan door stapsgewijze mutaties in de aangrijpingspunten bij zowel DNA-gyrase als topo-isomerase IV. De resulterende mate van kruis resistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorquinolonen varieert. Enkelvoudige mutaties hoeven niet tot klinische resistentie te leiden, maar meerdere mutaties leiden doorgaans wel tot klinische resistentie tegen veel of alle werkzame bestanddelen binnen de klasse.

Impermeabiliteit en/of resistentiemechanismen waarbij het werkzame bestanddeel via de effluxpomp wordt verwijderd, kunnen een variabel effect hebben op de gevoeligheid voor fluorochinolonen. Dit hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de diverse werkzame bestanddelen binnen de klasse en de affiniteit van transportsystemen voor elk werkzaam bestanddeel. Alle *in vitro* resistentiemechanismen worden doorgaans in kweken uit ziekenhuizen waargenomen. Resistentiemechanismen die andere antibiotica inactiveren, zoals permeabiliteitsbarrières (gebruikelijk bij *Pseudomonas aeruginosa*), en effluxmechanismen kunnen een invloed hebben op de gevoeligheid voor ciprofloxacin.

Plasmidebepaalde resistentie gecodeerd door qnr-genen is gemeld.

Spectrum van antibacteriële werking

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

EUCAST-aanbevelingen

| Micro-organismen | Gevoelig | Resistent |
|--|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriën</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Pseudomonas</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Acinetobacter</i> | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | $S \leq 1 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |
| <i>Haemophilus influenzae</i> en <i>Moraxella catarrhalis</i> | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 0,5 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | $S \leq 0,03 \text{ mg/l}$ | $R > 0,06 \text{ mg/l}$ |
| Breekpunten die geen verband houden met soorten* | $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$ | $R > 1 \text{ mg/l}$ |

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

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

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

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

| |
|---|
| ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN |
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. (2) |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{+*} <i>Campylobacter</i> spp. ^{+*} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acne</i> |

| INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN |
|---|
| <u>Aerobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Aerobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Anaerobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven beschreven |
| <u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| * De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties. + Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU landen (\$): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme (1): Er is experimenteel onderzoek met dieren verricht met betrekking tot infecties veroorzaakt door het inhaleren van <i>Bacillus anthracis</i> sporen. Uit dit onderzoek blijkt dat toediening van antibiotica kort na blootstelling voorkomt dat de ziekte uitbreekt als de behandeling er op gericht is om het aantal sporen in het organisme tot onder de infectieuze dosis te verminderen. Het aanbevolen gebruik bij mensen is voornamelijk gebaseerd op <i>in vitro</i> gevoeligheid en gegevens uit experimentele studies bij dieren samen met beperkte gegevens bij mensen. Een behandeling gedurende twee maanden bij volwassenen met oraal ciprofloxacine in een dosis van 500 mg tweemaal daags, wordt als even effectief beschouwd om een antraxinfectie bij de mens te voorkomen. De behandelend arts wordt aanbevolen om de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van antrax te raadplegen. (2): Meticillineresistente <i>S. Aureus</i> laten heel vaak een co-resistentie tegen 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 intraveneuze infusie van ciprofloxacine werden de gemiddelde maximale serumconcentraties aan het eind van de infusie bereikt. De farmacokinetiek van het intraveneus toegediende ciprofloxacine was lineair over het dosisbereik tot 400 mg.

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

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

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

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

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

Distributie

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

Metabolisme

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

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

Eliminatie

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

De beschikbare farmacokinetische gegevens bij pediatrie patiënten zijn beperkt.

In een onderzoek met kinderen waren de C_{max} en AUC niet leeftijdgebonden (ouder dan 1 jaar). Er werd geen merkbare stijging in de C_{max} en AUC waargenomen bij meerdere doses (10 mg/kg driemaal daags).

Bij 10 kinderen met ernstige sepsis die jonger waren dan 1 jaar bedroeg de C_{max} 6,1 mg/l (tussen 4,6-8,3 mg/l) na een intraveneus infuus van 1 uur bij 10 mg/kg. Bij kinderen tussen 1 en 5 jaar bedroeg die 7,2 mg/l (tussen 4,7-11,8 mg/l). De AUC-waarden bedroegen 17,4 mg*u/l (tussen 11,8-32,0 mg*u/l) en 16,5 mg*u/l (tussen 11,0-23,8 mg*u/l) in de respectievelijke leeftijdsgroepen.

Deze waarden liggen binnen de grenswaarden die voor volwassenen gerapporteerd zijn bij therapeutische doses. Op basis van de farmacokinetische analyse van de populatie pediatrie patiënten met diverse

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gemakshalve moet de stop van de flacon voor infusie bij gebruik in de middelste ring doorprikt worden. Als de buitenste ring doorprikt wordt, kan dit de stop van de flacon beschadigen.

Alle ongebruikte oplossing dient te worden vernietigd.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren.]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren.]

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

[nationaal te implementeren.]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

{Naam}

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg orale suspensie in sachets met één dosis
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Schudden voor gebruik, waarbij een lichte druk op de zijkanten wordt uitgeoefend. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS VAN 250 MG VOOR ÉÉN DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

ciprofloxacin

Oraal gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Schudden voor gebruik, waarbij een lichte druk op de zijkanten wordt uitgeoefend. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg orale suspensie in sachets met één dosis
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Schudden voor gebruik, waarbij een lichte druk op de zijkanten wordt uitgeoefend. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHETS VAN 500 MG VOOR ÉÉN DOSIS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

ciprofloxacin

Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Schudden voor gebruik, waarbij een lichte druk op de zijkanten wordt uitgeoefend. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

[nationaal te implementeren]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

50 mg/ml orale suspensie (bevat een flesje met granulaat en een flesjes met oplosmiddel)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Alleen na reconstitutie

Goed schudden voor gebruik

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

GLAZEN FLES 50 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg/ml, granulaat voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Alleen na reconstitutie
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE FLES 50 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg/ml, oplosmiddel voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Alleen na reconstitutie
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

100 mg/ml orale suspensie (bevat een flesje met granulaat en een flesjes met oplosmiddel)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Alleen na reconstitutie

Goed schudden voor gebruik

Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

GLAZEN FLES 100 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml, granulaat voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Alleen na reconstitutie
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE FLES 100 mg/ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacine Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml, oplosmiddel voor orale suspensie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik
Alleen na reconstitutie
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met wikkelingen met zakken van 100 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 1 zak voor infusie van 200 mg/100 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLEXIBELE PO/PVC ZAK (200 mg/100 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEWOORDEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met wikkelingen met zakken van 200 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 1 zak voor infusie van 400 mg/200 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLEXIBELE PO/PVC ZAK (400 mg/200 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 5 dozen met flacons van 50 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 1 flacon van 100 mg/50 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KLEURLOZE TYPE-2 GLAZEN FLACON MET GRIJZE GESILICONISEERDE BROOMBUTYL STOP OF CHLOORBUTYL STOP.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 5 of 40 dozen met flacons van 100 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 1 flacon van 200 mg/100 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KLEURLOZE TYPE-2 GLAZEN FLACON MET GRIJZE GESILICONISEERDE BROOMBUTYL STOP OF CHLOORBUTYL STOP.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TEGE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 5 dozen met flacons van 200 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN
(INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING (met 1 flacon van 400 mg/200 ml oplossing voor infusie)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik.
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KLEURLOZE TYPE-2 GLAZEN FLACON MET GRIJZE GESILICONISEERDE BROOMBUTYL STOP OF CHLOORBUTYL STOP.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie
[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]
Ciprofloxacin

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)

[nationaal te implementeren]

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik
Voor gebruik de bijsluiters lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENST TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-
GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN
VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg filmomhulde tabletten [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **Neem Ciprofloxacin Bayer niet in**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)

- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de tabletten inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoe lang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de tabletten nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel tabletten u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

- a. Slik de tabletten met voldoende vloeistof in. Kauw niet op de tabletten, omdat ze niet lekker smaken.
- b. Probeer wel de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- c. U kunt de tabletten bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer tabletten echter **niet** met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan uw tabletten of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos

- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus), hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking of doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Filmomhulde tablet

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|--------------|
| België: | Ciproxine |
| Tsjechië: | Ciprobay Uro |
| Duitsland: | Ciprobay Uro |
| Ierland: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Nederland: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay Uro |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg filmomhulde tabletten [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACIN BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine gebruikt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langsgaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, Neem Ciprofloxacin Bayer niet in).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de tabletten inneemt, omdat deze een invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de tabletten nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel tabletten u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

- a. Slik de tabletten met voldoende vloeistof in. Kauw niet op de tabletten, omdat ze niet lekker smaken.
- b. Probeer wel de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- c. U kunt de tabletten bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer tabletten echter **niet** met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan uw tabletten of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet dan de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)

- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus) of hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking of doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|-------------|---------------------------------|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| België: | Ciproxine |
| Bulgarije: | Ciprobay |
| Cyprus: | Ciproxin |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Estland: | Ciproxin |
| Finland: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC |
| Hongarije: | Ciprobay |
| IJsland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciflox; ciproxin |

| | |
|----------------------|-----------|
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Malta: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Noorwegen: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay |
| Portugal: | Ciproxina |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Slovenië: | Ciprobay |
| Spanje: | Baycip |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg filmomhulde tabletten [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine gebruikt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, Neem Ciprofloxacin Bayer niet in).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de tabletten inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de tabletten nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel tabletten u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

- a. Slik de tabletten met voldoende vloeistof in. Kauw niet op de tabletten, omdat ze niet lekker smaken.
- b. Probeer wel de tabletten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- c. U kunt de tabletten bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer tabletten echter **niet** met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan uw tabletten of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)

- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus) of hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking of doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Filmomhulde tablet

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|--------------|---------------------------------|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| België: | Ciproxine |
| Bulgarije: | Ciprobay |
| Cyprus: | Ciproxin |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Estland: | Ciproxin |
| Finland: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox; Uniflox |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC |
| Griekenland: | Ciproxin |
| Hongarije: | Ciprobay |
| IJsland: | Ciproxin |

| | |
|----------------------|------------------|
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciflox; Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Malta: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Noorwegen: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay |
| Portugal: | Ciproxina |
| Roemenië: | Ciprobay |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Slovenië: | Ciprobay |
| Spanje: | Baycip |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 750 mg filmomhulde tabletten [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine gebruikt (zie rubriek 2: Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, of zelfs enkele weken nadat u ermee bent bestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langsgaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, *Neem Ciprofloxacin Bayer niet in*).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de tabletten inneemt, omdat deze een invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de tabletten nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel tabletten u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

- a. Slik de tabletten met voldoende vloeistof in. Kauw niet op de tabletten, omdat ze niet lekker smaken.
- b. Probeer wel de tabletten alle dagen op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
- c. U kunt de tabletten bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer tabletten echter niet met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan uw tabletten of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet dan de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen

- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2: Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2: Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus) of hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2: Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2: Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2: Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen

- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisterverpakking of doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Filmomhulde tablet

[- nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|--------------|---------------------------------|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| België: | Ciproxine |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Finland: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC |
| Griekenland: | Ciproxin |
| IJsland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Nederland: | Ciproxin |
| Noorwegen: | Ciproxin |
| Portugal: | Ciproxina |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Slovenië: | Ciprobay |

Spanje: Baycip
Zweden: Ciproxin
Verenigd Koninkrijk: Ciproxin

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 250 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacine Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacine Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacine Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacine Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacine Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacine Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacine Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacine Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacine Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacine Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacine het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacine Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacine Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, Neem Ciprofloxacine Bayer niet in).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacine Bayer. Wanneer Ciprofloxacine Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de suspensie inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoe lang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de suspensie nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel sachets u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

De suspensie innemen

Schud het sachet waarbij u lichte druk op de zijkanten uitoefent. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.

U kunt de sachets bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer suspensie echter **niet** met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Probeer vooral de sachet elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan de sachets of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen

- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus), hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)

- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de betreffende maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Orale suspensie (sachets met één dosis)

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

Spanje: Baycip

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte.

Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.

2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.

3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.

4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.

5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 500 mg orale suspensie in sachets met één dosis

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht** en **ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, *Neem Ciprofloxacin Bayer niet in*).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de suspensie inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoe lang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de suspensie nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel sachets u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

De suspensie innemen

Schud het sachet waarbij u lichte druk op de zijkanten uitoefent. Scheur het sachet daarna op de aangegeven wijze open en neem de inhoud onmiddellijk in.

U kunt de sachets bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer suspensie echter **niet** met zuivelproducten in, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Probeer vooral de sachet elke dag rond hetzelfde tijdstip in te nemen.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan de sachets of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen

- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus), hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)

- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van de betreffende maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Orale suspensie (sachets met één dosis)

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

Spanje: Baycip

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte.

Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.

2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.

3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.

4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.

5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmsstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, Neem Ciprofloxacin Bayer niet in).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de suspensie inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer orale suspensie

Aangezien Ciprofloxacin Bayer 1,4 g sucrose per maatlepel van 5 ml bevat, moet u hier rekening mee houden bij de dagelijkse inname

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoe lang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de suspensie nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel suspensie u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

Gereedmaken en innemen van de suspensie

Het product zit in 2 flessen. De kleine fles bevat granulaat, dat u aan het oplosmiddel in de grote fles moet toevoegen.

1. Open beide flessen. Duw de kindveilige dop naar beneden en draai deze linksom.
2. Doe al het granulaat voor orale suspensie in de fles met oplosmiddel. Voeg geen water toe aan het oplosmiddel.
3. Sluit de fles met oplosmiddel en toegevoegd granulaat, draai deze op zijn kant en schud flink gedurende ongeveer 15 seconden.
4. Elke keer voor gebruik ongeveer 15 seconden goed schudden. De klaargemaakte suspensie is niet meer dan 14 dagen houdbaar, zelfs als deze in de koelkast wordt bewaard.
5. Probeer wel de suspensie elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
6. Gebruik altijd de bijgeleverde maatlepel. De volle lepel bevat een dosis van 250 mg Ciprofloxacin Bayer.
7. Na het innemen van de suspensie kunt u een glas water drinken.
8. U kunt de suspensie bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer suspensie echter **niet** in met zuivelproducten, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan de orale suspensie of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus), hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacine Bayer)

- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[- nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|-----------|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| België: | Ciproxine |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay |
| Griekenland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Nederland: | Ciproxin |
| Portugal: | Ciproxina |
| Roemenië: | Ciproxin |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/ml granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het innemen van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- om infecties te voorkomen als gevolg van de bacterie *Neisseria meningitidis*
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER INNEEMT

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Voordat u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u Ciprofloxacin Bayer inneemt**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Stop bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- De eerste keer dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica inneemt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, stop dan meteen met het innemen van Ciprofloxacin Bayer, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen en raadpleeg uw arts.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en raadpleeg meteen uw arts.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.

Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine in, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, Neem Ciprofloxacin Bayer niet in).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt ingenomen, kan dat invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)

- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Sommige geneesmiddelen **vermindere**n het effect van Ciprofloxacin Bayer. Vertel uw arts als u het volgende inneemt of in wilt nemen:

- antacida
- mineraalsupplementen
- sucralfaat
- een polymere fosfaatbinder (bv. sevelameer)
- geneesmiddelen of supplementen die calcium, magnesium, aluminium of ijzer bevatten

Als deze middelen van wezenlijk belang zijn, neem Ciprofloxacin Bayer dan ongeveer twee uur voor of ten minste vier uur na inname van deze middelen in.

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Tenzij u Ciprofloxacin Bayer bij de maaltijden inneemt, mag u geen zuivelproducten (zoals melk of yoghurt) eten of drinken en ook geen dranken nuttigen waaraan calcium is toegevoegd wanneer u de suspensie inneemt, omdat deze invloed kunnen hebben op de absorptie van het werkzame bestanddeel.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer orale suspensie

Aangezien Ciprofloxacin Bayer 1,3 g sucrose per maatlepel van 5 ml bevat, moet u hier rekening mee houden bij de dagelijkse inname.

3. HOE WORDT CIPROFLOXACINE BAYER INGENOMEN

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u moet innemen en ook hoe vaak en hoe lang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren. Volg bij het innemen van de suspensie nauwgezet het advies van uw arts. Vraag het aan uw arts of apotheker als u niet zeker weet hoeveel suspensie u moet innemen en hoe u Ciprofloxacin Bayer moet innemen.

Gereedmaken en innemen van de suspensie

Het product zit in 2 flessen. De kleine fles bevat granulaat, dat u aan het oplosmiddel in de grote fles moet toevoegen.

1. Open beide flessen. Duw de kindveilige dop naar beneden en draai deze linksom.
2. Doe al het granulaat voor orale suspensie in de fles met oplosmiddel. Voeg geen water toe aan het oplosmiddel.
3. Sluit de fles met oplosmiddel en toegevoegd granulaat, draai deze op zijn kant en schud flink gedurende ongeveer 15 seconden.
4. Elke keer voor gebruik ongeveer 15 seconden goed schudden. De klaargemaakte suspensie is niet meer dan 14 dagen houdbaar, zelfs als deze in de koelkast wordt bewaard.
5. Probeer wel de suspensie elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip in te nemen.
6. Gebruik altijd de bijgeleverde maatlepel. De volle lepel bevat een dosis van 500 mg Ciprofloxacin Bayer.
7. Na het innemen van de suspensie kunt u een glas water drinken.
8. U kunt de suspensie bij of tussen de maaltijden innemen. Calcium als onderdeel van een maaltijd zal geen grote invloed hebben op de opname. Neem Ciprofloxacin Bayer suspensie echter **niet** in met zuivelproducten, zoals melk of yoghurt, of met verrijkte vruchtensappen (bv. met calcium verrijkt sinaasappelsap).

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer inneemt.

Wat u moet doen als u meer van Ciprofloxacin Bayer heeft ingenomen dan u zou mogen

- Als u meer dan de voorgeschreven dosis hebt ingenomen, raadpleeg dan meteen een arts. Indien mogelijk, neem dan de orale suspensie of de doos mee om aan de arts te laten zien.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Ciprofloxacin Bayer in te nemen

- Neem de normale dosis zo snel mogelijk in en zet de behandeling dan voort volgens het voorschrift. Als het echter bijna tijd is voor uw volgende dosis, neem dan de overgeslagen dosis niet in en zet de behandeling voort zoals gebruikelijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Zorg ervoor dat u uw behandeling afmaakt.

Als u stopt met het innemen van Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u **de behandelingskuur afmaakt**, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree
- gewrichtspijnen bij kinderen

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen of smaakstoornissen
- braken, buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden) of winderigheid
- verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen en/of bilirubine)
- uitslag, jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie) of koorts
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- allergische reactie, zwelling (oedeem) of snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- verwardheid, desoriëntatie, angstreacties, vreemde dromen, depressie of hallucinaties
- spelden- en naaldenprikgevoel, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, verminderde gevoeligheid van de huid, beven, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer) of draaierigheid
- problemen met het zicht
- oorsuizingen, gehoorverlies, gehoorstoornis
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk of flauwvallen
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- leverstoornissen, geelzucht (cholestatische icterus), hepatitis
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning of spierkramp
- nierfalen, bloed of kristallen in de urine (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), urinewegontsteking
- vocht vasthouden of overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine) of verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose); een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie) die fataal kan zijn, en beenmergdepressie die ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie of anafylactische shock die fataal kan zijn - serumziekte) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- mentale stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- migraine, coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), tast- of reukstoornis; druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- ontsteking van de wand van de bloedvaten (vasculitis)
- pancreatitis
- afsterven van levercellen (levernecrose), zeer zelden leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae); diverse soorten huiduitslag (bijvoorbeeld het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, peesscheuring – met name van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees); verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Granulaat en oplosmiddel voor orale suspensie

[- nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|-----------|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay |
| Griekenland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Portugal: | Ciproxina |
| Roemenië: | Ciproxin |
| Spanje | Baycip |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholte-infecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER KRIJGT

U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, vertel het dan meteen uw arts, aangezien de toediening van Ciprofloxacin Bayer zal moeten worden stopgezet.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- Na de eerste toediening vanciprofloxacin, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, vertel het dan meteen uw arts. De behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet onmiddellijk worden stopgezet, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, moet Ciprofloxacin Bayer meteen worden stopgezet
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, kan dat een invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)

- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Voeding en drank hebben geen invloed op uw behandeling met Ciprofloxacin Bayer.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer

Glucose

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDEN CIPROFLOXACINE BAYER GEBRUIKT

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u toegediend krijgt en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren.

Uw arts zal u elke dosis met een langzame infusie via een ader in uw bloedsomloop toedienen. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Wanneer de infusie langzaam wordt toegediend, helpt dit te voorkomen dat er meteen bijwerkingen optreden.

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer gebruikt.

Als u stopt met uw kuur Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u de behandelingskuur afmaakt, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het gebruiken van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie

niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree, braken
- gewrichtspijnen bij kinderen
- lokale reactie op de plaats van injectie, uitslag
- tijdelijk verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen)

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel, verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen, smaakstoornissen, tintelingen, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), draaierigheid
- problemen met het zicht
- gehoorverlies
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk
- buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden), winderigheid
- leverstoornissen, verhoogde hoeveelheden van een stof in het bloed (bilirubine), geelzucht (cholestatische icterus)
- jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie, nierfalen
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie), koorts, vocht vasthouden
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie), wat fataal kan zijn, beenmergdepressie, wat ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- allergische reactie, allergische zwelling (oedeem), snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem) ernstige allergische reactie (anafylactische shock) die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- angstreactie, vreemde dromen, depressie, psychische stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verminderde gevoeligheid van de huid, beven, migraine, tastzin- en reukstoornissen
- oorsuizingen, verminderd gehoor
- flauwvallen, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- pancreatitis
- hepatitis, afsterven van levercellen (levernecrose), zeer af en toe leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning, spierkramp, peesscheuring – vooral van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- bloed of kristallen in de urine, urinewegontsteking (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine), verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie, anafylactische shock, serumziekte) die fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- diverse soorten huiduitslag (bv. het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|-----------|
| België: | Ciproxine |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Griekenland | Ciproxin |
| IJsland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxini |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Noorwegen: | Ciproxin |
| Portugal: | Ciproxina |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.

2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.

3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.

- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bv. precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossing (bv. penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,5-4,6).

Een intraveneuze begonnen behandeling, kan ook oraal worden voortgezet

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholte-infecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER KRIJGT

U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, vertel het dan meteen uw arts, aangezien de toediening van Ciprofloxacin Bayer zal moeten worden stopgezet.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- Na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, vertel het dan meteen uw arts. De behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet onmiddellijk worden stopgezet, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, moet Ciprofloxacin Bayer meteen worden stopgezet.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, kan dat een invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)

- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Voeding en drank hebben geen invloed op uw behandeling met Ciprofloxacin Bayer.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer

Glucose

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDEN CIPROFLOXACINE BAYER GEBRUIKT

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u toegediend krijgt en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren.

Uw arts zal u elke dosis met een langzame infusie via een ader in uw bloedsomloop toedienen. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Wanneer de infusie langzaam wordt toegediend, helpt dit te voorkomen dat er meteen bijwerkingen optreden.

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer gebruikt.

Als u stopt met uw kuur Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u de behandelingskuur afmaakt, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het gebruiken van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie

niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree, braken
- gewrichtspijnen bij kinderen
- lokale reactie op de plaats van injectie, uitslag
- tijdelijk verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen)

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel, verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen, smaakstoornissen, tintelingen, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), draaierigheid
- problemen met het zicht
- gehoorverlies
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk
- buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden), winderigheid
- leverstoornissen, verhoogde hoeveelheden van een stof in het bloed (bilirubine), geelzucht (cholestatische icterus)
- jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie, nierfalen
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie), koorts, vocht vasthouden
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie), wat fataal kan zijn, beenmergdepressie, wat ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- allergische reactie, allergische zwelling (oedeem), snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem) ernstige allergische reactie (anafylactische shock) die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- angstreactie, vreemde dromen, depressie, psychische stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verminderde gevoeligheid van de huid, beven, migraine, tastzin- en reukstoornissen
- oorsuizingen, verminderd gehoor
- flauwvallen, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- pancreatitis
- hepatitis, afsterven van levercellen (levernecrose), zeer af en toe leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning, spierkramp, peesscheuring – vooral van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- bloed of kristallen in de urine, urinewegontsteking (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine), verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie, anafylactische shock, serumziekte) die fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- diverse soorten huiduitslag (bv. het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|-----------|
| België: | Ciproxine |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Griekenland | Ciproxin |
| IJsland: | Ciproxin |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Noorwegen: | Ciproxin |
| Zweden: | Ciproxin |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.

2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.

3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.

4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.

5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bv. precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossing (bv. penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,5-4,6).

Een intraveneuze begonnen behandeling, kan ook oraal worden voortgezet

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg/50 ml oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholte-infecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER KRIJGT

U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, vertel het dan meteen uw arts, aangezien de toediening van Ciprofloxacin Bayer zal moeten worden stopgezet.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- Na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, vertel het dan meteen uw arts. De behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet onmiddellijk worden stopgezet, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, moet Ciprofloxacin Bayer meteen worden stopgezet.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger** voor **zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, kan dat een invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)

- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Voeding en drank hebben geen invloed op uw behandeling met Ciprofloxacin Bayer.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer

Natrium

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDEN CIPROFLOXACINE BAYER GEBRUIKT

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u toegediend krijgt en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren.

Uw arts zal u elke dosis met een langzame infusie via een ader in uw bloedsomloop toedienen. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Wanneer de infusie langzaam wordt toegediend, helpt dit te voorkomen dat er meteen bijwerkingen optreden.

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer gebruikt.

Als u stopt met uw kuur Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u de behandelingskuur afmaakt, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het gebruiken van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie

niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree, braken
- gewrichtspijnen bij kinderen
- lokale reactie op de plaats van injectie, uitslag
- tijdelijk verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen)

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel, verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen, smaakstoornissen, tintelingen, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), draaierigheid
- problemen met het zicht
- gehoorverlies
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk
- buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden), winderigheid
- leverstoornissen, verhoogde hoeveelheden van een stof in het bloed (bilirubine), geelzucht (cholestatische icterus)
- jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie, nierfalen
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie), koorts, vocht vasthouden
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie), wat fataal kan zijn, beenmergdepressie, wat ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- allergische reactie, allergische zwelling (oedeem), snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem) ernstige allergische reactie (anafylactische shock) die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- angstreactie, vreemde dromen, depressie, psychische stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verminderde gevoeligheid van de huid, beven, migraine, tastzin- en reukstoornissen
- oorsuizingen, verminderd gehoor
- flauwvallen, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- pancreatitis
- hepatitis, afsterven van levercellen (levernecrose), zeer af en toe leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning, spierkramp, peesscheuring – vooral van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- bloed of kristallen in de urine, urinewegontsteking (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine), verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie, anafylactische shock, serumziekte) die fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- diverse soorten huiduitslag (bv. het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|---|
| Oostenrijk: | Ciproxin |
| België: | Ciproxine |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC; Ciprofloxacin BAYER, CiprofloxacinVITAL |
| Griekenland | Ciproxon |
| Hongarije: | Ciprobay |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Malta: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bv. precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossing (bv. penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,9-4,5).

Een intraveneuze begonnen behandeling, kan ook oraal worden voortgezet

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg/100 ml oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maagdarmsstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER KRIJGT

U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, vertel het dan meteen uw arts, aangezien de toediening van Ciprofloxacin Bayer zal moeten worden stopgezet.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- Na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, vertel het dan meteen uw arts. De behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet onmiddellijk worden stopgezet, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, moet Ciprofloxacin Bayer meteen worden stopgezet.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, kan dat een invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Voeding en drank hebben geen invloed op uw behandeling met Ciprofloxacin Bayer.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer

Natrium

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDEN CIPROFLOXACINE BAYER GEBRUIKT

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u toegediend krijgt en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren.

Uw arts zal u elke dosis met een langzame infusie via een ader in uw bloedsomloop toedienen. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Wanneer de infusie langzaam wordt toegediend, helpt dit te voorkomen dat er meteen bijwerkingen optreden.

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer gebruikt.

Als u stopt met uw kuur Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u de behandelingskuur afmaakt, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het gebruiken van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree, braken
- gewrichtspijnen bij kinderen
- lokale reactie op de plaats van injectie, uitslag
- tijdelijk verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen)

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel, verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen, smaakstoornissen, tintelingen, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), draaierigheid
- problemen met het zicht
- gehoorverlies
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk
- buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden), winderigheid
- leverstoornissen, verhoogde hoeveelheden van een stof in het bloed (bilirubine), geelzucht (cholestatische icterus)
- jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie, nierfalen
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie), koorts, vocht vasthouden
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie), wat fataal kan zijn,

beenmergdepressie, wat ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- allergische reactie, allergische zwelling (oedeem), snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem) ernstige allergische reactie (anafylactische shock) die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- angstreactie, vreemde dromen, depressie, psychische stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verminderde gevoeligheid van de huid, beven, migraine, tastzin- en reukstoornissen
- oorsuizingen, verminderd gehoor
- flauwvallen, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- pancreatitis
- hepatitis, afsterven van levercellen (levernecrose), zeer af en toe leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning, spierkramp, peesscheuring – vooral van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- bloed of kristallen in de urine, urinewegontsteking (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine), verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie, anafylactische shock, serumziekte) die fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- diverse soorten huiduitslag (bv. het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|--|
| Oostenrijk: | Ciproxin, Ciprofloxacin « BAYER » |
| België: | Ciproxine |
| Bulgarije: | Ciprobay |
| Cyprus: | Ciproxin |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Estland: | Ciproxin |
| Finland: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC, Ciprofloxacin BAYER, Ciprofloxacin VITAL |
| Griekenland | Ciproxin |
| Hongarije: | Ciprobay |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Luxemburg: | Ciproxine |
| Malta: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay |
| Portugal: | Ciproxina |
| Roemenië | Ciprobay |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Slovenië: | Ciprobay |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte.

Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.

2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.

3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.

4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.

5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bv. precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossing (bv. penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,9-4,5).

Een intraveneuze begonnen behandeling, kan ook oraal worden voortgezet

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Ciprofloxacin Bayer en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 400 mg/200 ml oplossing voor infusie [Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

Ciprofloxacin

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef het niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer een van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is Ciprofloxacin Bayer en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend
3. Hoe wordt Ciprofloxacin Bayer gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Ciprofloxacin Bayer
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS CIPROFLOXACINE BAYER EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Ciprofloxacin Bayer is een antibioticum dat tot de fluorochinolonfamilie behoort. Het werkzame bestanddeel is ciprofloxacin. Ciprofloxacin werkt door bacteriën te doden die infecties veroorzaken. Het werkt alleen bij specifieke bacteriestammen.

Volwassenen

Ciprofloxacin Bayer wordt bij volwassenen gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- luchtweginfecties
- langdurige of terugkerende oor- of bijholteinfecties
- urineweginfecties
- infecties van de testikels
- infecties van de geslachtsorganen bij vrouwen
- infecties van het maag-darmstelsel en infecties in de buikholte
- infecties van huid en weke delen
- infecties van bot en gewrichten
- behandeling van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- voorkomen van infecties bij patiënten met een zeer laag aantal witte bloedcellen (neutropenie)
- blootstelling aan antrax door inademing

Als u een ernstige infectie hebt of een infectie hebt die door meer dan één type bacterie is veroorzaakt, krijgt u mogelijk behalve Ciprofloxacin Bayer ook nog een aanvullende behandeling met antibiotica.

Kinderen en jongeren

Ciprofloxacin Bayer wordt bij kinderen en jongeren onder medisch toezicht van een specialist gebruikt om de volgende bacteriële infecties te behandelen:

- long- en bronchusinfecties bij kinderen en jongeren die aan cystische fibrose lijden
- gecompliceerde urineweginfecties, waaronder infecties die de nieren hebben bereikt (pyelonefritis)
- blootstelling aan antrax door inademing

Ciprofloxacin Bayer kan ook gebruikt worden om bepaalde andere ernstige infecties bij kinderen en jongeren te behandelen als uw arts dit noodzakelijk acht.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U CIPROFLOXACINE BAYER KRIJGT

U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u:

- allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor andere chinolongeneesmiddelen of voor één van de andere bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer (zie rubriek 6)
- tizanidine inneemt (zie rubriek 2, Inname met andere geneesmiddelen)

Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer

Wat u moet weten voordat u Ciprofloxacin Bayer krijgt toegediend

Vertel uw arts als u:

- ooit nierproblemen hebt gehad omdat uw behandeling dan mogelijk moet worden aangepast
- epilepsie of een andere neurologische aandoening hebt
- een voorgeschiedenis hebt van peesproblemen bij een eerdere behandeling met antibiotica, zoals Ciprofloxacin Bayer
- myasthenia gravis (een soort spierzwakte) hebt
- in het verleden abnormale hartritmen hebt gehad (aritmie)

Terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld

Vertel het meteen aan uw arts als zich één van de volgende situaties voordoet **terwijl u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld**. Uw arts zal beslissen of de behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet worden stopgezet.

- **Een plotselinge ernstige allergische reactie** (een anafylactische reactie/shock, angio-oedeem). Zelfs bij de eerste dosis bestaat een kleine kans dat u een ernstige allergische reactie krijgt met de volgende symptomen: benauwd gevoel in de borstkas, gevoel van duizeligheid, ziekte of flauwte, of duizeligheid bij het rechtop gaan staan. **Als dit gebeurt, vertel het dan meteen uw arts, aangezien de toediening van Ciprofloxacin Bayer zal moeten worden stopgezet.**
- **Pijn en zwelling in de gewrichten en peesontsteking** kan soms voorkomen, met name als u ouder bent en ook met corticosteroïden wordt behandeld. Bij het eerste teken van enige pijn of ontsteking moet Ciprofloxacin Bayer worden stopgezet en laat de pijnlijke plaats rusten. Vermijd onnodige inspanning, aangezien dit het risico van een peesscheuring kan verhogen.
- Als u **epilepsie** of een andere **neurologische aandoening** hebt, zoals cerebrale ischemie of beroerte, kunt u bijwerkingen krijgen die verband houden met het centrale zenuwstelsel. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.

- Na de eerste toediening van Ciprofloxacin Bayer, kunt u **psychische reacties** krijgen. Als u een **depressie** of **psychose** hebt, kunnen uw symptomen bij een behandeling met Ciprofloxacin Bayer erger worden. Als dit gebeurt, stop dan met het gebruik van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- U kunt symptomen krijgen van neuropathie, zoals pijn, een brandend of tintelend gevoel, gevoelloosheid of zwakte. Als dit gebeurt, stop dan met het innemen van Ciprofloxacin Bayer en neem onmiddellijk contact op met uw arts.
- **Diarree** kan optreden terwijl u antibiotica gebruikt, dus ook bij Ciprofloxacin Bayer, en zelfs enkele weken nadat u ermee bent gestopt. Als deze ernstig wordt of aanhoudt of als u merkt dat uw ontlasting bloed of slijm bevat, vertel het dan meteen uw arts. De behandeling met Ciprofloxacin Bayer moet onmiddellijk worden stopgezet, aangezien dit levensbedreigend kan zijn. Neem geen geneesmiddelen in die de stoelgang kunnen stoppen of vertragen.
- Vertel de arts of het personeel van het laboratorium dat u Ciprofloxacin Bayer inneemt als u een **bloed- of urinemonster** moet geven.
- Ciprofloxacin Bayer kan de **lever beschadigen**. Als u symptomen opmerkt, zoals verminderde eetlust, geelzucht (geelverkleuring van de huid), donkere urine, jeuk of drukgevoeligheid van de maag, moet Ciprofloxacin Bayer meteen worden stopgezet.
- Ciprofloxacin Bayer kan een daling van het aantal witte bloedlichaampjes veroorzaken en kan uw **weerstand tegen infecties verlagen**. Als u een infectie ervaart met symptomen als koorts en ernstige verslechtering van uw algehele toestand, of koorts met symptomen van een plaatselijke infectie, zoals pijn in uw keel of mond, of als u problemen met plassen krijgt, dan moet u onmiddellijk bij uw arts langs gaan. Er wordt wat bloed afgenomen om een mogelijke daling van het aantal witte bloedcellen te controleren (agranulocytose). Het is belangrijk dat u uw arts informeert over het gebruik van dit geneesmiddel.
- Vertel het aan uw arts als u of iemand in uw familie een tekort aan een bloedenzym met de naam glucose-6-fosfaat dehydrogenase (G6PD) heeft, omdat hierdoor bij gebruik van ciprofloxacin het risico bestaat dat u bloedarmoede krijgt.
- Uw huid wordt **gevoeliger voor zonlicht en ultraviolet (UV) licht** wanneer u met Ciprofloxacin Bayer wordt behandeld. Vermijd blootstelling aan sterk zonlicht en kunstmatig UV licht, zoals zonnebanken.

Inname met andere geneesmiddelen

Vertel het aan uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet samen met tizanidine, omdat dit bijwerkingen kan veroorzaken zoals een lage bloeddruk en slaperigheid (zie rubriek 2, **U mag Ciprofloxacin Bayer niet toegediend krijgen als u**).

Van de volgende geneesmiddelen is bekend dat ze in uw lichaam een wisselwerking hebben met Ciprofloxacin Bayer. Wanneer Ciprofloxacin Bayer samen met deze geneesmiddelen wordt gebruikt, kan dat een invloed hebben op de werkzaamheid van die geneesmiddelen. Ook de kans op mogelijke bijwerkingen kan groter zijn.

Vertel uw arts als u het volgende inneemt:

- warfarine of andere orale anticoagulantia (om het bloed te verdunnen)
- probenecide (voor jicht)
- methotrexaat (voor bepaalde soorten kanker, psoriasis, reumatoïde artritis)
- theofylline (voor ademhalingsproblemen)
- tizanidine (voor spierspasticiteit bij multiple sclerose)
- clozapine (een antipsychoticum)
- ropinirol (voor de ziekte van Parkinson)
- fenytoïne (voor epilepsie)

Ciprofloxacin Bayer kan de concentratie van de volgende geneesmiddelen in uw bloed **verhogen**:

- pentoxifylline (voor bloedsomloopstoornissen)
- cafeïne

Gebruik van Ciprofloxacin Bayer met voedsel en drank

Voeding en drank hebben geen invloed op uw behandeling met Ciprofloxacin Bayer.

Zwangerschap en borstvoeding

Het is beter Ciprofloxacin Bayer niet te gebruiken als u zwanger bent. Vertel uw arts als u van plan bent om zwanger te worden.

Neem Ciprofloxacin Bayer niet in terwijl u borstvoeding geeft, omdat ciprofloxacin in de moedermelk wordt uitgescheiden en schadelijk kan zijn voor uw kind.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ciprofloxacin Bayer kan u minder alert maken. Er kunnen enkele neurologische bijwerkingen optreden. Zorg er dus voor dat u weet hoe u op Ciprofloxacin Bayer reageert voordat u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Raadpleeg bij twijfel uw arts.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Ciprofloxacin Bayer

Natrium

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDEN CIPROFLOXACINE BAYER GEBRUIKT

Uw arts zal u precies uitleggen hoeveel Ciprofloxacin Bayer u toegediend krijgt en ook hoe vaak en hoelang. Dit is afhankelijk van het type infectie dat u hebt en hoe ernstig die is.

Vertel uw arts als u nierproblemen hebt, omdat uw dosis dan mogelijk moet worden aangepast.

Doorgaans duurt de behandeling 5 tot 21 dagen, maar bij ernstige infecties kan de behandeling langer duren.

Uw arts zal u elke dosis met een langzame infusie via een ader in uw bloedsomloop toedienen. Voor kinderen duurt de infusie 60 minuten. Bij volwassen patiënten bedraagt de infusietijd 60 minuten voor 400 mg Ciprofloxacin Bayer en 30 minuten voor 200 mg Ciprofloxacin Bayer. Wanneer de infusie langzaam wordt toegediend, helpt dit te voorkomen dat er meteen bijwerkingen optreden.

Denk eraan om voldoende te drinken wanneer u Ciprofloxacin Bayer gebruikt.

Als u stopt met uw kuur Ciprofloxacin Bayer

- Het is belangrijk dat u de behandelingskuur afmaakt, zelfs als u zich na een paar dagen beter begint te voelen. Als u te snel stopt met het gebruiken van dit geneesmiddel, is het mogelijk dat uw infectie niet volledig geneest en dat de symptomen van de infectie terugkeren of verergeren. Bovendien is het mogelijk dat u resistentie tegen het antibioticum ontwikkelt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Ciprofloxacin Bayer bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Vaak voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 100 personen kunnen deze krijgen):

- misselijkheid, diarree, braken
- gewrichtspijnen bij kinderen
- lokale reactie op de plaats van injectie, uitslag
- tijdelijk verhoogde hoeveelheden van bepaalde stoffen in het bloed (transaminasen)

Soms voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 1.000 personen kunnen deze krijgen):

- superinfecties met een schimmel
- een hoge concentratie van eosinofielen, een bepaald type witte bloedcel, verhoogde of verlaagde hoeveelheden van een bloedstollingsfactor (trombocyten)
- verminderde eetlust (anorexia)
- hyperactiviteit of opgewondenheid, verwardheid, desoriëntatie, hallucinaties
- hoofdpijn, duizeligheid, slaapproblemen, smaakstoornissen, tintelingen, ongewone gevoeligheid voor prikkels van de zintuigen, epileptische aanvallen (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), draaierigheid
- problemen met het zicht
- gehoorverlies
- snelle hartslag (tachycardie)
- verwijding van de bloedvaten (vasodilatatie), lage bloeddruk
- buikpijn, spijsverteringsproblemen, bijvoorbeeld last van de maag (indigestie/zuurbranden), winderigheid
- leverstoornissen, verhoogde hoeveelheden van een stof in het bloed (bilirubine), geelzucht (cholestatische icterus)
- jeuk of netelroos
- gewrichtspijn bij volwassenen
- slechte nierfunctie, nierfalen
- pijn in uw spieren en botten, gevoel van onwel zijn (asthenie), koorts, vocht vasthouden
- verhoogde alkalische fosfatase in het bloed (een bepaalde stof in het bloed)

Zelden voorkomende bijwerkingen (1 tot 10 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- ontsteking van de dikke darm (colitis) als gevolg van het gebruik van een antibioticum (kan in zeer zeldzame gevallen fataal zijn) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- wijzigingen in de bloedwaarden (leukopenie, leukocytose, neutropenie, anemie), een daling van het aantal rode en witte bloedcellen en bloedplaatjes (pancytopenie), wat fataal kan zijn,

beenmergdepressie, wat ook fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

- allergische reactie, allergische zwelling (oedeem), snelle zwelling van de huid en slijmvliezen (angio-oedeem) ernstige allergische reactie (anafylactische shock) die levensbedreigend kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verhoogde bloedsuiker (hyperglykemie)
- angstreactie, vreemde dromen, depressie, psychische stoornissen (psychotische reacties) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- verminderde gevoeligheid van de huid, beven, migraine, tastzin- en reukstoornissen
- oorsuizingen, verminderd gehoor
- flauwvallen, ontsteking van de bloedvaten (vasculitis)
- kortademigheid, waaronder astmatische symptomen
- pancreatitis
- hepatitis, afsterven van levercellen (levernecrose), zeer af en toe leidend tot een levensbedreigend leverfalen
- gevoeligheid voor licht (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer), kleine bloedingen onder de huid ter grootte van een speldenprik (petechiae)
- spierpijn, ontsteking van de gewrichten, verhoogde spierspanning, spierkramp, peesscheuring – vooral van de grote pees aan de achterkant van de enkel (achillespees) (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- bloed of kristallen in de urine, urinewegontsteking (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- overmatig zweten
- abnormale gehalten van een stollingsfactor (protrombine), verhoogde gehalten van het enzym amylase

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (minder dan 1 op de 10.000 personen kunnen deze krijgen):

- een bepaalde vorm van gebrek aan rode bloedcellen (hemolytische anemie); een gevaarlijke daling van een type witte bloedcellen (agranulocytose)
- ernstige allergische reacties (anafylactische reactie, anafylactische shock, serumziekte) die fataal kan zijn (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)
- coördinatiestoornis, wankel gang (loopstoornis), druk op de hersenen (intracraniale druk)
- afwijkingen in kleurwaarneming
- diverse soorten huiduitslag (bv. het mogelijk fatale syndroom van Stevens-Johnson of toxische epidermale necrolyse)
- spierzwakte, peesontsteking, verergering van de symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 2, Wees extra voorzichtig met Ciprofloxacin Bayer)

Frequentie niet bekend (kan niet aan de hand van de beschikbare gegevens worden bepaald)

- problemen die samenhangen met het zenuwstelsel, zoals pijn, een brandend gevoel, tintelingen, een doof gevoel en/of zwakte in de armen of benen
- ernstige hartritme-afwijkingen, onregelmatige hartslag (Torsades de Pointes)

5. HOE BEWAART U CIPROFLOXACINE BAYER

[nationaal te implementeren]

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Ciprofloxacin Bayer niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op doos na "EXP". De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Ciprofloxacin Bayer

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Ciprofloxacin

Bayer er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Oplossing voor infusie

[nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EER onder de volgende namen:

| | |
|----------------------|---|
| Oostenrijk: | Ciproxin, Ciprofloxacin « BAYER » |
| Bulgarije: | Ciprobay |
| Tsjechië: | Ciprobay |
| Denemarken: | Ciproxin |
| Estland: | Ciproxin |
| Finland: | Ciproxin |
| Frankrijk: | Ciflox |
| Duitsland: | Ciprobay; Ciprofloxacin ANTIBAC, Ciprofloxacin BAYER, Ciprofloxacin VITAL |
| Griekenland: | Ciproxin |
| Hongarije: | Ciprobay |
| Ierland: | Ciproxin |
| Italië: | Ciproxin |
| Malta: | Ciproxin |
| Nederland: | Ciproxin |
| Polen: | Ciprobay |
| Portugal: | Ciproxina |
| Roemenië: | Ciprobay |
| Slowakije: | Ciprobay |
| Slovenië: | Ciprobay |
| Verenigd Koninkrijk: | Ciproxin |

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in {MM/JJJJ}

[nationaal te implementeren.]

Advies/medische voorlichting

Antibiotica worden gebruikt voor het genezen van bacteriële infecties. Ze werken niet tegen virale infecties. Als uw arts aan u antibiotica heeft voorgeschreven, dan hebt u die inderdaad nodig voor uw huidige ziekte. Ondanks antibiotica kunnen sommige bacteriën toch overleven of groeien. Dit fenomeen wordt resistentie genoemd: sommige behandelingen met antibiotica zijn niet meer effectief.

Door een verkeerd gebruik van antibiotica neemt de weerstand toe. U kunt zelfs aan het resistent worden van bacteriën bijdragen en daardoor uw herstel vertragen of de werkzaamheid van de antibiotica verminderen als u de instructies van uw arts niet opvolgt, voor wat betreft:

- de hoeveelheid antibiotica die u moet gebruiken
- hoe vaak u het geneesmiddel in moet nemen
- hoe lang u het geneesmiddel in moet nemen

Dus om de werkzaamheid van dit geneesmiddel te behouden:

- 1 – Gebruik alleen antibiotica wanneer deze aan u worden voorgeschreven.
- 2 – Volg de voorschriften van het recept strikt op.
- 3 – Gebruik de antibiotica niet opnieuw zonder medisch voorschrift, zelfs niet als u een zelfde ziekte wilt bestrijden.
- 4 – Geef uw antibioticum nooit door aan iemand anders; het is mogelijk niet geschikt voor diens ziekte.
- 5 – Breng na het voltooien van de behandeling alle niet gebruikte geneesmiddelen terug naar de apotheek om er zeker van te zijn dat ze op de juiste manier worden weggegooid.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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

Tenzij de verenigbaarheid met andere oplossingen voor infusie/geneesmiddelen bevestigd is, moet de oplossing voor infusie altijd afzonderlijk worden toegediend. De visuele tekenen van onverenigbaarheid zijn bv. precipitatie, troebelheid en verkleuring.

Onverenigbaarheid treedt op met alle oplossingen voor infusie/geneesmiddelen die fysiek of chemisch instabiel zijn bij de pH van de oplossing (bv. penicillinen, heparineoplossingen), met name bij de combinatie met oplossingen die aangepast zijn aan een alkalische pH (pH van de oplossingen voor infusie met ciprofloxacin: 3,9-4,5).

Een intraveneuze begonnen behandeling, kan ook oraal worden voortgezet