

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

250 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat ciprofloxacinhydrochloride, overeenkomend met 250 mg ciprofloxacin.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Bevat 2,7 mg lactosemonohydraat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

500 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat ciprofloxacinhydrochloride, overeenkomend met 500 mg ciprofloxacin.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Bevat 5,4 mg lactosemonohydraat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

750 mg:

Elke filmomhulde tablet bevat ciprofloxacinhydrochloride, overeenkomend met 750 mg ciprofloxacin.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Bevat 8,2 mg lactosemonohydraat
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

250 mg: Witte tot gebroken witte ronde, biconvexe filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 10 mm, met de opdruk 'AM' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

500 mg: Witte tot gebroken witte capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 17 mm en een breedte van ongeveer 7,5 mm, met schuin aflopende randen met de opdruk 'CI' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

750 mg: Witte tot gebroken witte capsulevormige, biconvexe filmomhulde tabletten met een lengte van ongeveer 19 mm en een breedte van ongeveer 10 mm, met schuin aflopende randen met de opdruk 'CJ' op de ene kant en geen opdruk op de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Ciprofloxacin 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:
 - exacerbatie van chronisch obstructief longlijden. Bij exacerbatie van chronisch obstructief longlijden mag Ciprofloxacin Accord uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
 - bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose of bij bronchiëctasieën
 - pneumonie
- Chronische purulente otitis media
- Acute exacerbatie van chronische sinusitis, in het bijzonder wanneer deze veroorzaakt is door Gramnegatieve bacteriën
- Urineweginfecties
 - Ongecompliceerde acute cystitis
Ciprofloxacin Accord mag uitsluitend worden gebruikt wanneer het ongeschikt wordt geacht om andere antibacteriële middelen te gebruiken die doorgaans worden aanbevolen voor de behandeling van die infecties.
 - Acute pyelonefritis
 - Gecompliceerde urineweginfecties
 - Bacteriële prostatitis
- Infecties aan de geslachtsorganen
 - Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - Epididymo-orchitis waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*
 - Ontsteking in het kleine bekken bij vrouwen (PID, pelvic inflammatory disease) waaronder gevallen die veroorzaakt zijn door gevoelige *Neisseria gonorrhoeae*

- Infecties van het 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
- Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van *Neisseria meningitidis*
- Inhalatieantrax (profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling)

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

Kinderen en adolescenten

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

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

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

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

Volwassenen:-

Indicaties voor gebruik		Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Lagere luchtweginfecties		500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
Hogere luchtweginfecties	Acute exacerbatie van chronische sinusitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
	Chronische purulente otitis media	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen
	Maligne otitis externa	750 mg 2 dd.	28 dagen tot 3 maanden
Urineweginfecties (zie rubriek 4.4)	Ongecompliceerde acute cystitis	250 mg 2 dd. tot 500 mg 2 dd.	3 dagen
		Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd kan een dosis van 500 mg eenmalig gegeven worden	
	Gecomplieerde cystitis, Acute 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 abscessen)
	Bacteriële Prostatitis	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	2 tot 4 weken (acuut) tot 4 tot 6 weken (chronisch)
Infecties van de geslachtsorganen	Door gonokokken veroorzaakte urethritis en cervicitis veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoea</i>	500 mg, eenmalig	1 dag (enkele dosis)

	Epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken bij vrouwen, inclusief gevallen veroorzaakt door gevoelige <i>Neisseria gonorrhoea</i>	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 500 mg 2 dd. 1 dag <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 en de 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
	Buiktyfus	500 mg 2 dd.	7 dagen
	Intra-abdominale infecties als gevolg van Gramnegatieve bacteriën	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	5 tot 14 dagen
Infecties van de huid en weke delen veroorzaakt door Gramnegatieve bacteriën	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	7 tot 14 dagen	
Infecties van botten en gewrichten	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	max. 3 maanden	
Neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie. Ciprofloxacin moet gelijktijdig volgens de officiële richtlijnen samen met één of meer geschikte antibacteriële middelen worden toegediend	500 mg 2 dd. tot 750 mg 2 dd.	De behandeling moet over de volledige periode van neutropenie worden voortgezet	
Profylaxe van invasieve infecties als gevolg van <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg, eenmalig	1 dag (enkele dosis)	

<p>Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen.</p> <p>Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen.</p>	<p>500 mg 2 dd.</p>	<p>60 dagen vanaf bevestiging van blootstelling aan <i>Bacillus anthracis</i></p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------	-----------------------------------------------------------------------------------

Pediatrische patiënten:-

Indicaties voor gebruik	Dagelijkse dosis in mg	Totale behandelingsduur (inclusief een mogelijk initieel gegeven parenterale behandeling met ciprofloxacine)
Cystische fibrose	20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 14 dagen
Gecompliceerde urineweginfecties en acute pyelonefritis	10 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. tot 20 mg/kg lichaamsgewicht 2 dd. en maximaal 750 mg per dosis.	10 tot 21 dagen
Inhalatieantrax, profylaxe na blootstelling en curatieve behandeling voor personen die in staat zijn om de behandeling oraal te ontvangen wanneer dit klinisch is aangewezen. Met de toediening van geneesmiddelen moet zo snel mogelijk nadat blootstelling wordt vermoed of is bevestigd worden begonnen.	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.

Patiënten met nier- en leverinsufficiëntie:

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 – 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 (bijv. melk, yoghurt) of met mineralen verrijkt vruchtensap (bijv. met calcium verrijkt sinaasappelsap) (zie rubriek 4.5).

Bij ernstige gevallen of als de patiënt geen tabletten kan inslikken (bijv. 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.

Ciprofloxacinetabletten mogen niet worden gebroken of vergruisd en zijn daarom niet geschikt voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten die geen tabletten kunnen inslikken. Bij die patiënten kan een andere formulering (suspensie voor oraal gebruik) worden gebruikt.

Indien er een dosis wordt gemist, dient deze niet later dan 6 uur vóór de volgende geplande dosis te worden ingenomen. Indien er minder dan 6 uur resteert tot de volgende dosis, mag de gemiste dosis niet worden ingenomen en dient de behandeling zoals voorgeschreven te worden voortgezet met de volgende geplande dosis. Er mag geen dubbele dosis worden genomen om een gemiste dosis in te halen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor andere chinolonen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacinetabletten en tizanide (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gehad bij gebruik van producten die chinolonen of fluoroquinolonen bevatten, moet het gebruik van ciprofloxacinetabletten worden vermeden.

(zie rubriek 4.8). Behandeling van die patiënten met ciprofloxacin mag pas worden gestart als er geen andere behandelingsmogelijkheden zijn en na zorgvuldige evaluatie van de voordelen tegen de risico's (zie ook rubriek 4.3).

Aorta-aneurysma en aortadissectie, en hartklepregurgitatie/-incompetentie

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

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

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

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

Patiënten moeten erop worden gewezen dat ze in geval van plotselinge buik- borst- of rugpijn onmiddellijk een arts op een afdeling Spoedeisende hulp moeten raadplegen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk een arts te raadplegen in geval van acute dyspneu, het nieuw ontstaan van hartkloppingen of wanneer oedeem van de buik of de onderste ledematen optreedt.

Ernstige infecties en gemengde infecties met Grampositieve en anaërobe pathogenen

Ciprofloxacin als monotherapie is niet geschikt voor behandeling van ernstige infecties en infecties die mogelijk het gevolg zijn van Grampositieve of anaërobe 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 van de geslachtsorganen

Door gonokokken veroorzaakte urethritis, cervicitis, epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken kunnen worden veroorzaakt door fluorochinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae*-kweken.

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

Voor epididymo-orchitis en ontstekingen in het kleine bekken dient empirisch ciprofloxacin uitsluitend te worden overwogen in combinatie met een ander geschikt antibacterieel middel (bijv. een cefalosporine), tenzij ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kan worden uitgesloten. Indien binnen 3 dagen na aanvang van de behandeling geen klinische verbetering is bereikt, moet de therapie worden heroverwogen.

Urineweginfecties

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

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

Intra-abdominale infecties

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

Reizigersdiarree

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

Infecties van botten en gewrichten

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

Inhalatieantrax

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. Behandelende artsen moeten de nationale en/of internationale consensusdocumenten met betrekking tot de behandeling van anthrax raadplegen.

Pediatrische patiënten

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

Van ciprofloxacin is aangetoond dat het artropathie veroorzaakt bij belaste gewrichten van onvolgroeide dieren. Veiligheidsgegevens van een gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek waarbij ciprofloxacin bij kinderen werd gebruikt (ciprofloxacin: n=335, gemiddelde leeftijd = 6,3 jaar; vergelijkende middelen: n=349, gemiddelde leeftijd = 6,2 jaar; leeftijdsbereik = 1 tot 17 jaar) toonden op dag +42 een incidentie van 7,2% en 4,6% aan van vermoede geneesmiddelgerelateerde artropathie (wordt onderscheiden van gewrichtsgerelateerde klinische tekenen en symptomen). Bij de opvolging na 1 jaar was de incidentie van geneesmiddelgerelateerde artropathie respectievelijk

9,0% en 5,7%. De stijging van vermoede gevallen van geneesmiddelgerelateerde artropathie na verloop van tijd was niet statistisch significant tussen de groepen. Pas na de voordelen zorgvuldig tegen de risico's te hebben afgewogen, mag een behandeling worden ingesteld omdat er bijwerkingen kunnen optreden die verband houden met de gewrichten en/of het omringende weefsel (zie rubriek 4.8).

Bronchopulmonale infecties bij cystische fibrose

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

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 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.

Tendinitis en peesruptuur

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

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

Bij het eerste teken van tendinitis (bijvoorbeeld pijnlijke zwelling, ontsteking) moet de behandeling met ciprofloxacine worden gestaakt en moet een andere behandeling worden overwogen. De

aangetaste ledema(a)t(en) moet(en) op geschikte wijze worden behandeld (bijvoorbeeld immobilisatie). Corticosteroïden mogen niet worden gebruikt als zich tekenen van tendinopathie voordoen.

Patiënten met myasthenia gravis

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

Gevoeligheid voor licht

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).

Epileptische aanval

Van ciprofloxacin is net als van andere chinolonen bekend dat ze epileptische aanvallen uitlokken of de drempel voor epileptische aanvallen verlagen. Er zijn gevallen gemeld van status epilepticus. Ciprofloxacin moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een aandoening van het CZS die aanleg kunnen hebben om epileptische aanvallen te krijgen. Als epileptische aanvallen optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet (zie rubriek 4.8).

Perifere neuropathie

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

Psychische reacties

Psychische reacties kunnen zelfs na de eerste toediening van ciprofloxacin optreden. In zeldzame gevallen kan depressie of psychose overgaan in zelfmoordideeën/-gedachten uitmondend in een poging tot zelfmoord of een geslaagde zelfmoord. Indien er depressie, psychotische reacties, zelfmoordgedachten of -gedrag optreden, moet ciprofloxacin worden stopgezet.

Hartaandoeningen

Fluorochinolonen, ciprofloxacin inbegrepen, dienen met voorzichtigheid gebruikt te worden bij patiënten met bekende risicofactoren voor QT-intervalverlenging, zoals

- congenitaal lang QT-syndroom
- gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij het QT-interval verlengen (bijvoorbeeld klasse IA en klasse III anti-aritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica)
- niet-gecorrigeerde stoornis in de elektrolytenbalans (bijv. hypokaliëmie, hypomagnesiëmie)
- hartaandoening (bijvoorbeeld hartfalen, myocardinfarct, bradycardie)

Oudere patiënten en vrouwen kunnen gevoeliger zijn voor QTc-verlengende geneesmiddelen. Daarom is, in deze populaties, voorzichtigheid geboden bij het gebruik van fluorochinolonen, inclusief ciprofloxacin. (Zie rubriek 4.2 Oudere patiënten, rubriek 4.5, rubriek 4.8, rubriek 4.9).

Dysglykemie

Zoals bij alle chinolonen zijn er verstoringen in de bloedglucose gemeld, waaronder zowel hypoglykemie als hyperglykemie (zie rubriek 4.8), meestal bij oudere patiënten met diabetes die gelijktijdig worden behandeld met een oraal hypoglykemisch middel (bijvoorbeeld glibenclamide) of met insuline. Gevallen van hypoglykemisch coma zijn gemeld. Zorgvuldige controle van bloedglucose wordt aanbevolen bij alle patiënten met diabetes.

Maagdarmsstelsel

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 moet gestart worden met een geschikte behandeling. 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.

Verminderde nierfunctie

Aangezien ciprofloxacine voornamelijk onveranderd via de nieren wordt uitgescheiden, is dosisaanpassing vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zoals beschreven in rubriek 4.2) om toename/verergering van de bijwerkingen als gevolg van accumulatie van ciprofloxacine te voorkomen.

Lever- en galstelsel

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

Glucose-6-fosfaat-dehydrogenasedeficiëntie

Hemolytische reacties zijn gemeld bij gebruik van ciprofloxacine bij patiënten met glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie. Ciprofloxacine moet bij deze patiënten worden vermeden tenzij het potentiële voordeel het mogelijke risico overtreft. 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 specifiek 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 (bijv. theofylline, clozapine, olanzapine, ropinirol, tizanidine, duloxetine, agomelatine). Daarom moet er bij patiënten die deze middelen gelijktijdig met ciprofloxacine innemen heel goed gelet worden op klinische tekenen van een overdosering en kan bepaling van de serumspiegels (bijv. van theofylline) noodzakelijk zijn (zie rubriek 4.5). Gelijktijdige toediening van ciprofloxacine en tizanidine is gecontra-indiceerd.

Methotrexaat

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

Interactie met onderzoeksresultaten

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

Visusstoornissen

Als het zicht verslechtert of er bijwerkingen op de ogen optreden, moet onmiddellijk een oogspecialist worden geraadpleegd.

Langdurige, invaliderende en mogelijk irreversibele ernstige bijwerkingen

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

Waarschuwing wat betreft hulpstof(fen)

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere producten op ciprofloxacin:

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen Ciprofloxacin moet net als andere fluoroquinolonen met voorzichtigheid worden toegepast bij patiënten die geneesmiddelen krijgen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (bijv. Klasse IA en II antiaritmica, tricyclische antidepressiva, macroliden, antipsychotica) (zie rubriek 4.4).

Chelaatcomplexvorming

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin (oraal) en meerwaardige kationbevattende geneesmiddelen en mineralen-supplementen (bijv. calcium, magnesium, aluminium, ijzer), polymere fosfaatbinders (bijv. sevelameer of lanthaancarbonaat), sucralfaat of antacida, en sterk gebufferde geneesmiddelen (bijv. 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. Calcium als onderdeel van een maaltijd heeft geen significante invloed op de absorptie. Gelijktijdige toediening van alleen zuivelproducten of met mineralen verrijkte dranken (bijv. 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 afscheiding van ciprofloxacin via de nieren. Gelijktijdige toediening van probenecide met ciprofloxacin leidt tot een verhoging van de serumspiegel van ciprofloxacin.

Metoclopramide

Metoclopramide versnelt de absorptie van ciprofloxacin (oraal), waardoor de maximale plasmaconcentraties sneller worden bereikt. Er werd geen effect waargenomen op de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin.

Omeprazol

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin en geneesmiddelen die omeprazol bevatten, leidt tot een lichte afname van de C_{max} en AUC van ciprofloxacin.

Effecten van ciprofloxacin op andere geneesmiddelen:

Tizanidine

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

Methotrexaat

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

Theofylline

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

Cyclosporine

Er werd een tijdelijke verhoging van de concentratie van serumcreatinine waargenomen als ciprofloxacin gelijktijdig werd toegediend met geneesmiddelen die cyclosporine bevatten. Daarom is het bij deze patiënten nodig om vaak (tweemaal per week) de serumcreatinineconcentraties te meten.

Vitamine K-antagonisten

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist kan de anticoagulerende effecten verhogen. Het risico kan variëren met de onderliggende infectie, de leeftijd en de algemene toestand van de patiënt, zodat de bijdrage van ciprofloxacin aan de toename van de INR (internationale genormaliseerde ratio) moeilijk te beoordelen is. De INR moet regelmatig gecontroleerd worden tijdens en kort na gelijktijdige toediening van ciprofloxacin met een vitamine K-antagonist (bv. warfarine, acenocoumarol, fenprocoumon of fluindion).

Duloxetine

In klinische studies werd aangetoond dat gelijktijdig gebruik van duloxetine met sterke remmers van het CYP450 1A2 iso-enzym, zoals fluvoxamine, kan resulteren in een toename van de AUC en C_{max} van duloxetine. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, kunnen vergelijkbare effecten worden verwacht bij gelijktijdige toediening (zie rubriek 4.4).

Ropinirol

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

Lidocaïne

Er werd aangetoond bij gezonde proefpersonen dat gelijktijdig gebruik van lidocaïne-bevattende geneesmiddelen met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2 iso-enzym, de klaring van intraveneus lidocaïne met 22% vermindert. Hoewel lidocaïne behandeling goed werd verdragen, kan er bij gelijktijdige toediening een mogelijke interactie met ciprofloxacin optreden, die bijwerkingen tot gevolg kan hebben.

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 gelijktijdige behandeling met ciprofloxacin (zie rubriek 4.4).

Sildenafil

C_{max} en AUC van sildenafil waren ongeveer tweevoudig verhoogd bij gezonde proefpersonen na een orale dosis van 50 mg gelijktijdig toegediend met 500 mg ciprofloxacin. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van ciprofloxacin gelijktijdig met sildenafil, rekening houdend met de risico's en de voordelen.

Agomelatine

Tijdens klinische studies is aangetoond dat fluvoxamine, een krachtige remmer van het CYP450 1A2 isoenzym, het metabolisme van agomelatine sterk remt, wat een 60-voudige stijging van de blootstelling aan agomelatine tot gevolg had. Hoewel er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over een mogelijke interactie met ciprofloxacin, een matige remmer van CYP450 1A2, kunnen bij gelijktijdig gebruik vergelijkbare effecten verwacht worden (zie 'Cytochroom P450' in rubriek 4.4).

Zolpidem

Gelijktijdige toediening van ciprofloxacin kan de zolpidemconcentraties in het bloed verhogen. Gelijktijdig gebruik wordt derhalve niet aanbevolen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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 (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 / orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen		Mycotische superinfecties			
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Eosinofilie	leukopenie Anemie Neutropenie Leukocytose Trombocytopenie Trombocytemie	Hemolytische anemie Agranulocytose Pancytopenie (levensbedreigend) Beenmergdepressie (levensbedreigend)	
Immuunsysteem-aandoeningen			Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem	Anafylactische reactie Anafylactische shock (levensbedreigend) (zie rubriek 4.4) Serumziekteachtige reactie	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verminderde eetlust	Hyperglykemie Hypoglykemie (zie rubriek 4.4)		Hypoglykemisch coma (zie rubriek 4.4)

Systeem / orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Psychische stoornissen*		Psychomotorische hyperactiviteit/ agitatie	Verwardheid en desoriëntatie Angstreactie Abnormale dromen Depressie (mogelijk uitlopend in zelfmoordneigingen/ -gedachten en suïcide) (zie rubriek 4.4) hallucinaties	Psychotische reacties (mogelijk uitlopend in zelfmoordneigingen/ -gedachten en suïcide) (zie rubriek 4.4)	Manische reacties, inclusief hypomanie
Zenuwstelselaandoeningen*		Hoofdpijn Duizeligheid Slaapstoornissen Smaakstoornissen	Paresthesie en dysesthesie Hypoesthesie Tremor Epileptische aanvallen (inclusief status epilepticus) (zie rubriek 4.4) Vertigo	Migraine Coördinatiestoornissen Gestoorde gang Reukzenuwstoornissen Intracraniale hypertensie en pseudotumor cerebri	Perifere neuropathie en polyneuropathie (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen*			Gezichtsstoornissen (bijv. diplopie)	Afwijkingen in kleurwaarneming	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen*			Tinnitus Gehoorverlies/ Verminderd gehoor		

Systeem / orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Hartaandoeningen **			Tachycardie		Ventriculaire aritmie en torsades de pointes (voornamelijk gemeld bij patiënten met risicofactor en voor QT-verlenging), ECG QT vertraagd (zie rubrieken 4.4 en 4.9)* *
Bloedvataandoeningen **			Vasodilatatie Hypotensie Syncope	Vasculitis	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Dyspnoe (inclusief astmatische aandoening)		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Pijn in maag, darmen en buik Dyspepsie Flatulentie	Colitis als gevolg van een antibioticum (zeer zelden met mogelijk fatale afloop) (zie rubriek 4.4)	Pancreatitis	

Systeem / orgaanklasse	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Lever- en gal-aandoeningen		Verhoogde transaminase-waarden Verhoogde bilirubine-waarden	Verminderde leverfunctie Cholestatische icterus Hepatitis	Levernecrose (zeer zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) (zie rubriek 4.4)	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Uitslag Pruritus Urticaria	Lichtgevoelighedsreacties (zie rubriek 4.4)	Petechiae Erythema multiforme Erythema nodosum Syndroom van Stevens-Johnson (mogelijk levensbedreigend) Toxische epidermale necrolyse (mogelijk levensbedreigend)	Acute gegeneraliseerde exanthemateuse pustulose (AGEP) Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS-syndroom)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen *		Sierpijn in het skeletspierstelsel (bijv. pijn in de ledematen, rug en borst) Artralgie	Myalgie Artritis Verhoogde spiertonus en spierkrampen	Spierzwakte Tendinitis Peesruptuur (hoofdzakelijk achillespees) (zie rubriek 4.4) Exacerbatie van symptomen van myasthenia gravis (zie rubriek 4.4)	

Systeem / orgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, <1/10)	Soms ($\geq 1/1000$, <1/100)	Zelden ($\geq 1/10.000$, <1/1000)	Zeer zelden (<1/10000)	Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Nier- en urineweg-aandoeningen		Verminderde nierfunctie	Nierfalen Hematurie Kristalurie (zie rubriek 4.4) Tubulointerstitiële nefritis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen*		Asthenie Koorts	Oedeem Zweten (hyperhidrose)		
Onderzoeken		Verhoogde alkalische fosfatase	Verhoogd amylasegehalte		Internationale genormaliseerde ratio verhoogd (bij patiënten die behandeld worden met vitamine K-antagonisten)
Endocriene aandoeningen					Syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon (SIADH)

*Zeer zelden voorkomende gevallen van langdurige (tot maanden of jaren), invaliderende en potentieel irreversibele ernstige bijwerkingen die verschillende, soms meerdere, systeem/orgaanklassen en zintuigen aantasten (waaronder bijwerkingen zoals tendinitis,

peesruptuur, artralgie, pijn in extremiteiten, loopstoornis, neuropathieën geassocieerd met paresthesie, depressie, vermoeidheid, geheugenverlies, slaapstoornissen, en vermindering van gehoor, zichts, smaak- en reukzin), zijn gemeld in verband met het gebruik van chinolonen en fluorochinolonen, in sommige gevallen ongeacht vooraf bestaande risicofactoren (zie rubriek 4.4).

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

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

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

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

Behalve gebruikelijke noodmaatregelen, bijvoorbeeld ventriculair legen gevolgd door medische koolstof, wordt aanbevolen om de nierfunctie te controleren, met inbegrip van de pH van de urine, en indien nodig aan te zuren om kristalurie te voorkomen. Patiënten moeten goed worden gehydrateerd. Calcium of magnesium bevattende antacida kunnen theoretisch de absorptie van ciprofloxacin bij overdosering verminderen. Slechts een kleine hoeveelheid ciprofloxacin (< 10%) wordt met hemodialyse of peritoneale dialyse verwijderd.

In geval van overdosering dient symptomatische behandeling plaats te vinden. Het monitoren van het ECG is noodzakelijk vanwege de mogelijkheid tot QT-intervalverlenging.

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.

Farmacokinetisch/farmacodynamisch verband:

De werkzaamheid is hoofdzakelijk afhankelijk van het verband tussen de maximale serumconcentratie (C_{max}) en de minimale inhiberende concentratie (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 kruisresistentie tussen ciprofloxacin en andere fluorochinolonen 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.

Impermeabiliteits- 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:

Gevoeligheidstestbreekpunten

Het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) heeft voor ciprofloxacin interpretatiecriteria voor gevoeligheidstests vastgesteld met betrekking tot de MRC (minimale remmende concentratie). U kunt die criteria raadplegen via de volgende link: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

De prevalentie van verkregen resistentie voor geselecteerde isolaten kan geografisch en in de tijd verschillen. Derhalve is het raadzaam om lokale informatie over resistentie te verkrijgen, met name bij de behandeling van ernstige infecties. Indien noodzakelijk dient advies van een deskundige te worden ingewonnen als de lokale resistentie zodanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij ten minste sommige typen infecties twijfelachtig is.

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

ALGEMEEN GEVOELIGE SOORTEN

Aërobe Grampositieve micro-organismen

Bacillus anthracis (1)

Aërobe Gramnegatieve micro-organismen

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

Salmonella spp.*

Shigella spp.*

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Anaërobe micro-organismen

Mobiluncus

Andere micro-organismen

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

SOORTEN WAARVOOR VERKREGEN RESISTENTIE EEN PROBLEEM KAN OPLEVEREN

Aërobe Grampositieve micro-organismen

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Aërobe Gramnegatieve micro-organismen

Acinetobacter baumannii +

Burkholderia cepacia +*

Campylobacter spp. + *

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Anaërobe micro-organismen

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

INHERENT RESISTENTE ORGANISMEN
<u>Aërobe Grampositieve micro-organismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enteroccus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aërobe Gramnegatieve micro-organismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <u>Anaërobe micro-organismen</u> Behalve zoals hierboven beschreven
<u>Andere micro-organismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealitycum</i>
<p>* De klinische werkzaamheid werd aangetoond voor gevoelige isolaten bij goedgekeurde klinische indicaties</p> <p>+ Resistentiepercentage $\geq 50\%$ in één of meer EU-landen</p> <p>(§): Natuurlijke middelmatige gevoeligheid bij afwezigheid van verkregen resistentiemechanisme</p> <p>(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.</p> <p>(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.</p>

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Enkelvoudige doses van 100-750 mg leidden tot dosisafhankelijke maximale serumconcentraties (C_{max}) variërend van 0,56 tot 3,7 mg/l. Serumconcentraties stijgen proportioneel met doses tot 1000 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 serumconcentratietijdcurve te geven die overeenstemt met deze van een intraveneus infuus van 400 mg ciprofloxacine dat om de 12 uur over een periode van 60 minuten wordt gegeven.

Distributie

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

Biotransformatie

Lage concentraties van vier metabolieten zijn gemeld, die zijn geïdentificeerd als: esethyleenciprofloxacine (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 (M1-M4)	11,3	7,5

De renale klaring ligt tussen 180-300 ml/kg/u en de totale lichaamsklaring ligt tussen 480-600 ml/kg/u. 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 farmacokinetische gegevens bij pediatrische patiënten zijn beperkt.

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

Articulaire verdraagbaarheid:

Zoals voor andere gyaseremmers gemeld, veroorzaakt ciprofloxacin schade aan grote belaste 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

Tabletkern:

Croscarmellose natrium
Microkristallijne cellulose
Povidon K30
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Hypromellose

Lactosemonohydraat

Titaandioxide (E171)

Macrogol 4000

Natriumcitraat dihydraat (E331 iii)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ciprofloxacin Accord 250/500/750 mg filmomhulde tabletten zijn verpakt in een PVC/Alu doordrukstrip.

Verpakkingsgrootte: 6, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 30, 50 en 100 tabletten in doordrukstrip.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Nederland

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

Ciprofloxacin Accord 250 mg filmomhulde tabletten: RVG 108258

Ciprofloxacin Accord 500 mg filmomhulde tabletten: RVG 108260

Ciprofloxacin Accord 750 mg filmomhulde tabletten: RVG 108261

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2011
Datum van hernieuwing van de vergunning: 29 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 23 december 2024