

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ciprofloxacin.

Sonstige Bestandteile:

Enthält 30,8 mmol (707,70 mg) Natrium pro 200 ml Infusionslösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare, gelbliche, sterile und nichtpyrogene wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung ist zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen auf Ciprofloxacin beachtet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Erwachsene

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
 - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
 - bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
 - Pneumonie
- Chronische eitrige Otitis media
- Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist.
- Harnwegsinfektionen
- Epididymo-orchitis einschließlich Fällen durch *Neisseria gonorrhoeae*
- Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen durch *Neisseria gonorrhoeae*

Für die oben genannten Infektionen des Genitaltraktes, sofern sie durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht worden sind, ist es besonders wichtig, Informationen zur lokalen Prävalenz von Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin zu beschaffen und mikrobiologische Resistenztestungen durchzuführen.

- Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Reisediarrhö)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch Gram-negative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Inhalation von Milzbranderreger (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Kinder und Jugendliche

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbranderreger (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Ciprofloxacin kann auch zur Behandlung von schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, wenn dies als notwendig angesehen wird.

Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung wird durch die Indikation, den Schweregrad und den Ort der Infektion, die Ciprofloxacin-Empfindlichkeit des/der verursachenden Erregers/Erreger, der Nierenfunktion des Patienten und dem Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen bestimmt. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem klinischen und bakteriologischen Verlauf.

Eine Therapie, die intravenös begonnen wurde, kann bei klinischer Indikation und nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf eine Oralbehandlung mit Tabletten oder Suspension umgestellt werden. Ein solcher Wechsel von der intravenösen auf die orale Verabreichungsform sollte so früh wie möglich erfolgen. In schweren Fällen oder wenn der Patient nicht in der Lage ist, Tabletten einzunehmen (z.B. bei Patienten mit enteraler Ernährung), wird empfohlen, die Therapie mit intravenös verabreichtem Ciprofloxacin zu beginnen, bis der Wechsel zu einer oralen Verabreichung möglich ist.

Die Behandlung von Infektionen durch bestimmte Bakterien (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* oder *Staphylokokken*) erfordern gegebenenfalls höhere Ciprofloxacin-Dosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z.B. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intraabdomineller Infektionen, Infektionen neutropenischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordern unter Umständen, je nach den beteiligten Erregern, eine zusätzliche Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungs- dauer (einschließlich schnellstmöglichen Wechsels auf orale Behandlung)
Infektionen der unteren Atemwege		400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	<i>Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
	<i>Chronische eitrige Otitis media</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
	<i>Maligne externe Otitis</i>	400 mg 3-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegs- infektionen	<i>Komplizierte und unkomplizierte Pyelonephritis</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 21 Tage, es kann unter einigen bestimmten Umständen über 21 Tage hinaus verlängert werden (wie Abszesse)
	<i>Prostatitis</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	2 bis 4 Wochen (akut)
Infektionen des Genitaltraktes	<i>Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinal- trakts und intraabdominale Infektionen	<i>Durch bakterielle Erreger einschließlich Shigella spp. außer Shigella dysenteriae Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö</i>	400 mg 2-mal täglich	1 Tag
	<i>Durch Shigella dysenteriae Typ 1 verursachte Diarrhö</i>	400 mg 2-mal täglich	5 Tage
	<i>Durch Vibrio cholerae verursachte Diarrhö</i>	400 mg 2-mal täglich	3 Tage
	<i>Typhus</i>	400 mg 2-mal täglich	7 Tage
	<i>Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen</i>	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	5 bis 14 Tage

Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	höchstens 3 Monate
Behandlung oder Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten Ciprofloxacin sollte gemäß offiziellen Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	Die Therapie sollte über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden
Inhalation von Milzbranderregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die parenteral behandelt werden müssen. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	400 mg 2-mal täglich	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Zystische Fibrose	10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis	6 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich bis 10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	10 bis 21 Tage
Inhalation von Milzbranderregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die parenteral behandelt werden müssen. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 15 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition
Andere schwere Infektionen	10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	Entsprechend der Art der Infektionen

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter sollten eine Dosis erhalten, die entsprechend der Schwere der Infektion und der Kreatinin-Clearance des Patienten ausgewählt wurde.

Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m²]	Serum-Kreatinin [µmol/l]	Intravenöse Dosis [mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung
30–60	124 bis 168	200-400 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	200-400 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	200-400 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	200-400 mg alle 24 Std.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Dosierung für Kinder mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Eine trübe Infusionslösung darf nicht verwendet werden.

Ciprofloxacin sollte als intravenöse Infusion verabreicht werden.

Bei Kindern beträgt die Infusionsdauer 60 Minuten.

Bei Erwachsenen beträgt die Infusionsdauer 60 Minuten bei der 400 mg Ciprofloxacin Dosis und 30 Minuten bei der 200 mg Ciprofloxacin Dosis.

Die langsame Infusion in eine große Vene reduziert mögliche Beschwerden des Patienten und vermindert das Risiko venöser Irritationen.

Die Infusionslösung kann entweder direkt oder nach vorherigem Mischen mit anderen kompatiblen Infusionslösungen infundiert werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- Gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit Gram-positiven und anaeroben Erregern

Ciprofloxacin-Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen Infektionen, die durch Gram-positive oder anaerobe Erreger verursacht sein könnten, nicht geeignet. In derartigen Fällen muss Ciprofloxacin mit anderen geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.

Streptokokken-Infektionen (einschließlich *Streptococcus pneumoniae*)

Wegen seiner unzureichenden Wirksamkeit wird Ciprofloxacin nicht für die Behandlung von Streptokokken-Infektionen empfohlen.

Infektionen des Genitaltraktes

Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Ciprofloxacin sollte zusammen mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz kombiniert werden, es sei denn, Ciprofloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kann ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie überdacht werden.

Intraabdominale Infektionen

Zur Behandlung von postoperativen intraabdominalen Infektionen liegen begrenzte Daten zur Wirksamkeit vor.

Reisediarrhö

Bei der Wahl von Ciprofloxacin sollte die Information zur Resistenz gegenüber Ciprofloxacin für besuchte Länder mit relevanten Erregern berücksichtigt werden.

Infektionen der Knochen und Gelenke

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchung sollte Ciprofloxacin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen gegeben werden.

Inhalation von Milzbrandserregern

Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf *in vitro* Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Die Behandlung sollte unter Berücksichtigung entsprechender nationaler und/oder internationaler Leitlinien erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Gabe von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind die offiziellen Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine Ciprofloxacin-Behandlung sollte nur von Ärzten initiiert werden, die in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahren sind.

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den gewichttragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie über die Gabe von Ciprofloxacin an Kindern (Ciprofloxacin: n = 335, Durchschnittsalter = 6,3 Jahre; Kontrollgruppe: n = 349, Durchschnittsalter = 6,2 Jahre; Altersspanne = 1 bis 17 Jahre) traten bei 7,2 % und 4,6 % am Tag +42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auf. Die Nachuntersuchung ergab nach einem Jahr eine Inzidenz medikamenteninduzierter Arthropathie von 9,0 % und 5,7 %. Der Häufigkeitsanstieg der Arthropathie-Verdachtsfälle über die Zeit war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen auf Gelenke und/oder gelenknaher Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 5-17 Jahren teil. Über die Behandlung von Kindern zwischen 1 und 5 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Komplizierte Harnwegs- und Nierenbeckeninfektionen

Eine Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin sollte in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen, und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests beruhen.

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren teil.

Andere spezifische schwere Infektionen

Andere schwere Infektionen gemäß offiziellen Empfehlungen, oder nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Nichtdurchführbarkeit anderer Therapien oder Scheitern einer konventionellen Therapie sowie begründete Anwendung von Ciprofloxacin basierend auf den Ergebnissen mikrobiologischer Untersuchungen.

Der Einsatz von Ciprofloxacin bei spezifischen schweren Infektionen außer den oben erwähnten wurde in klinischen Studien nicht untersucht, und die klinischen Erfahrungen sind begrenzt. Daher wird bei der Behandlung der Patienten, die an diesen Infektionen erkrankt sind, zur Vorsicht geraten.

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und können lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

Skelettmuskulatur

Ciprofloxacin sollte generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnenerkrankungen/-beschwerden, die mit einer Chinolonbehandlung assoziiert auftreten. Dennoch kann nach mikrobiologischer Abklärung des Erregers und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in sehr seltenen Fällen Ciprofloxacin an diese Patienten für die Behandlung bestimmter schwerer Infektionen verordnet werden, insbesondere nach Scheitern der Standardtherapie oder Vorliegen einer bakteriellen Resistenz, bei der die mikrobiologischen Daten die Anwendung von Ciprofloxacin rechtfertigen.

Unter Behandlung mit Ciprofloxacin kann es bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einer manchmal beidseitigen Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere der Achillessehne) kommen. Das Risiko einer Tendinopathie kann bei älteren Patienten oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8). Bei jeglichem Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin sofort beendet werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass die betroffene Extremität ruhig gestellt wird.

Bei Patienten mit *Myasthenia gravis* sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Photosensibilisierung

Es wurde nachgewiesen, dass Ciprofloxacin zu einer Photosensibilisierung führt. Daher sollte mit Ciprofloxacin behandelten Patienten geraten werden, während der Behandlung ausgiebiges Sonnenlicht oder Bestrahlungen mit UV-Licht zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

Zentrales Nervensystem

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu selbstgefährdendem Verhalten voranschreiten. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Es wurden Fälle von Polyneuropathie (beruhend auf beobachteten neurologischen Symptomen wie Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination), bei Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden, berichtet. Die Behandlung mit Ciprofloxacin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzerkrankungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von Fluoroquinolonen einschließlich Ciprofloxacin im Fall von Patienten geboten, bei denen Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind, wie beispielsweise:

- kongenitales Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die für eine Verlängerung des QT- Intervalls bekannt sind (z.B.: Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Elektrolytentgleisung (z.B.: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (z.B.: Herzinsuffizienz, Myokardinfarzierung, Bradykardie) (Siehe Abschnitt 4.2 Ältere Patienten, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9).

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Medikation. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, in dieser Patientengruppe angewendet werden.

Gastrointestinaltrakt

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach der Behandlung (einschließlich einiger Wochen nach der Behandlung) kann eine Antibiotika-assoziierte Kolitis (möglicherweise lebensbedrohlich mit tödlichem Ausgang) anzeigen, die sofort behandelt werden muss (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

Nieren und ableitende Harnwege

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Kristallurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt werden, sollten ausreichend Flüssigkeit erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins sollte vermieden werden.

Leber und Gallenwege

Unter der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Fälle von Lebernekrose und lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) sollte die Behandlung abgesetzt werden.

Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin sollte bei diesen Patienten vermieden werden, sofern der potentielle Vorteil gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt. In solchen Fällen ist das potentielle Auftreten einer Hämolyse zu überwachen.

Resistenz

Während oder nach der Behandlung mit Ciprofloxacin können Erreger, die gegen Ciprofloxacin resistent sind, isoliert werden und zwar sowohl bei klinisch offensichtlicher Superinfektion als auch ohne Superinfektion. Ein besonderes Risiko der Selektion Ciprofloxacin-resistenter Erreger besteht während einer längeren Behandlungsdauer und/oder bei nosokomialen Infektionen und/oder Infektionen durch *Staphylococcus*-und *Pseudomonas*-Erreger.

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Ropinirol, Tizanidin). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher sollten Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Methotrexat wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

Die *in vitro* Aktivität von Ciprofloxacin gegen *Mycobacterium tuberculosis* kann zu falsch-negativen bakteriologischen Ergebnissen bei Proben von Patienten führen, die derzeit Ciprofloxacin einnehmen.

Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der intravenösen Anwendung von Ciprofloxacin wurde über venöse Irritationen berichtet. Diese Reaktionen treten häufiger auf, wenn die Infusionsdauer 30 Minuten oder weniger beträgt. Sie können sich als lokale Hautreaktionen äußern, die sich nach Beendigung der Infusion rasch zurückbilden. Eine erneute intravenöse Anwendung ist nur dann kontraindiziert, wenn die Reaktionen wieder auftreten oder sich verschlechtern.

Natriumchlorid-Gehalt

Bei Patienten, bei denen eine Natriumeinnahme medizinisch notwendig ist (Patienten mit einer Stauungsinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Nieren Syndrom etc.) muss der zusätzliche Natriumgehalt in Betracht gezogen werden.

Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden (siehe Abschnitt 4.8).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ciprofloxacin:

Probenecid

Probenecid beeinflusst die renale Sekretion von Ciprofloxacin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Ciprofloxacin steigert die Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin.

Wirkungen von Ciprofloxacin auf andere Arzneimittel:

Tizanidin

Tizanidin darf nicht zusammen mit Ciprofloxacin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration ($C_{\max}$ -Anstieg: 7-fach, Spanne: 4-21fach; AUC-Anstieg: 10-fach, Spanne: 6-24-fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziert hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmaspiegeln führen und dies kann das Risiko Methotrexat-bedingter toxischer Reaktionen steigern. Die gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Theophyllin

Die zeitgleiche Gabe von Ciprofloxacin und Theophyllin kann zu einem unerwünschten Anstieg der Theophyllin-Serumkonzentration führen. Das kann zu Theophyllin-verursachten Nebenwirkungen führen, die selten lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Während der gleichzeitigen Anwendung sollten die Serumkonzentrationen von Theophyllin kontrolliert und die Theophyllindosis nach Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Xanthin-Derivate

Nach zeitgleicher Gabe von Ciprofloxacin und Koffein oder Pentoxifyllin (Oxpentifyllin) wurden erhöhte Serumkonzentrationen dieser Xanthin-Derivate gemessen.

Phenytoin

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Phenytoin kann zu erhöhten oder verminderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

Orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Warfarin kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. In vielen Berichten wurde die verstärkte Wirkung oraler Antikoagulantien bei Patienten mit der Behandlung von antibakteriellen Substanzen, insbesondere bei Fluorchinolonen, beschrieben. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß der durch Fluorchinolone verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist. Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten mit oraler Antikoagulation während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

Ropinirol

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ropinirol und Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die C_{max} von Ropinirol um 60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung und entsprechender Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von 250 mg Ciprofloxacin und Clozapin über 7 Tage führte zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Clozapin um 29 % und von N-Desmethylozapin um 31 %. Es wird zu einer klinischen Überwachung und entsprechender Anpassung der Clozapin-Dosierung während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Medikamente, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind

Ciprofloxacin sollte, so wie auch andere Fluoroquinolone, mit Vorsicht bei Patienten eingesetzt werden, die Medikamente einnehmen, welche für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind (z.B.: Antiarrhythmika der Klasse IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden sollte Ciprofloxacin während der Stillzeit nicht angewendet werden

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen. Daher können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Übelkeit, Diarrhö, Erbrechen, vorübergehender Transaminasenanstieg, Hautausschlag und Reaktionen an Injektions- sowie Infusionsstellen.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing-Überwachung von Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung (oral, intravenös und sequentielle Therapie) sind entsprechend der Häufigkeitsgruppen nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten die bei oraler und intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

System- organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankun- gen		mykotische Superinfektionen	Antibiotika- assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombozytopenie Thrombozytämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebensbedrohlich) Knochenmarksdepression (lebensbedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktion allergisches Ödeme/Angioödem	anaphylaktische Reaktion anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) Serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Anorexie	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitation	Verwirrtheit und Desorientierung Angstreaktion Alpträume Depressionen Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Schlafstörungen Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Tremor Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4) Vertigo	Migräne Koordinationsstörung Gangstörung Störungen des Geruchsnervs Intrakraniale Hypertonie	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus Hörverlust/beeinträchtigtes Hörvermögen		

Herzerkrankungen			Tachykardie		ventrikuläre Arrhythmie und Torsade de pontes (hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung berichtet, QT-Intervall verlängert im EKG (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).
Gefäß- erkrankungen			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vasculitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatischer Erkrankung)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea Diarrhöe	Erbrechen gastrointestinale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Flatulenz		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Zunahme der Transaminasen Erhöhte Bilirubin-Werte	Leberfunktionsstörung Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten fortschreitend zu lebensbedrohlichem Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag Pruritus Urticaria	Photosensitivitätsreaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson Syndrom (möglicherweise lebensbedrohlich) Toxische epidermale Nekrolyse (möglicherweise lebensbe-	

				drohlich)	
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten Rückenschmerzen Brustschmerzen) Arthralgie	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Muskelschwäche Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Exazerbation der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Renale Beeinträchtigung	Nierenversagen Hämaturie Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4) Tubulointerstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle (nur intravenöse Verabreichung)	Asthenie Fieber	Ödeme Schwitzen (Hyperhidrose)		
Untersuchungen		Zunahme der alkalinen Phosphatase im Blut	abnorme Prothrombinspiegel erhöhte Amylasespiegel		

* Diese Ereignisse wurden während der Postmarketing-Phase berichtet und vorwiegend bei Patienten beobachtet, die weitere Risikofaktoren für die QT-Verlängerung zeigten (siehe Abschnitt 4.4).

Die folgenden unerwünschten Wirkungen fallen in der Untergruppe der Patienten, die eine intravenöse oder sequentielle (intravenös, dann oral) Therapie erhalten, in eine höhere Häufigkeitsgruppe:

Häufig	Erbrechen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen, Hautausschlag
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Thrombozytämie, Verwirrung und Desorientierung, Halluzinationen, Par- und Dysästhesie, Krämpfe, Schwindel, Sehstörungen, Hörverlust, Tachykardie, Gefäßerweiterung, Hypotension, vorübergehende Leberfunktionsstörung, cholestatischer Ikterus, Nierenversagen, Ödeme

Selten	Panzytopenie, Knochenmarkdepression, anaphylaktischer Schock, psychotische Reaktionen, Migräne, Störungen des Geruchsnervs, Hörstörungen, Vaskulitis, Pankreatitis, Lebernekrose, Petechien, Sehnenruptur
--------	---

Kinder

Die Angabe der Häufigkeit von Gelenkerkrankungen in der oben genannten Tabelle bezieht sich auf Daten, die in Studien mit Erwachsenen gesammelt wurden. Bei Kindern wird häufig über Gelenkerkrankungen berichtet (siehe 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Von einer Überdosierung von 12 g wurden leichte Toxizitätssymptome berichtet. Eine akute Überdosierung von 16 g verursachte akutes Nierenversagen.

Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Im Fall einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeschlossen werden. Aufgrund einer möglichen Verlängerung des QT-Intervalls sollte ein EKG-Monitoring durchgeführt werden.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (<10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone

ATC-Code: J01MA02

Wirkungsmechanismus:

Als ein Fluorchinolon-Antibiotikum besitzt Ciprofloxacin eine bakterizide Wirkung, die auf der Hemmung der Topoisomerase II (DNS-Gyrase) und Topoisomerase IV, beruht. Beide Enzyme werden für die bakterielle Replikation, Transkription, Rekombination und Reparatur der DNS benötigt.

PK/PD-Beziehungen:

Die Wirksamkeit ist vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Maximalkonzentration im Serum ($C_{\max}$) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ciprofloxacin auf bakterielle Erreger und dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration abhängig.

Resistenzmechanismus:

In vitro Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen.

Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle *in vitro* Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen.

Von plasmid-vermittelten, durch *qnr*-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.

Antibakterielles Wirkungsspektrum:

Grenzwerte trennen empfindliche Stämme von Stämmen mit intermediärer Empfindlichkeit und letztere von resistenten Stämmen:

EUCAST-Empfehlungen

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</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> und <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>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$

1 *Staphylococcus* spp.-Grenzwerte für Ciprofloxacin beziehen sich auf die Hochdosistherapie.

* Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD-Daten ermittelt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen bestimmter Spezies. Ihre Anwendung soll sich auf Spezies beschränken, denen kein speziesspezifischer Grenzwert zugeordnet wurde, und nicht für Spezies, bei denen ein Empfindlichkeitstest nicht empfohlen wird.

Die Prävalenz der erworbenen Resistenz ausgewählter Spezies kann geografisch und mit der Zeit variieren, und Informationen über lokale Resistenzlagen sind insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen wünschenswert. Sollte auf Grund der lokalen Resistenzlage die Anwendung der Substanz zumindest bei einigen Infektionsformen fraglich erscheinen, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Gruppierung relevanter Erreger entsprechend der Ciprofloxacin-Empfindlichkeit (zu *Streptokokken*erregern siehe Abschnitt 4.4)

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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 Mikroorganismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</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 Mikroorganismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> Ausgenommen wie oben gelistet
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen + Resistenzrate $\geq 50\%$ in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten (§) Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen (1) In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von <i>Bacillus anthracis</i> Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf <i>in vitro</i> Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbrandernregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen. (2) Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen <i>Staphylokokken</i>erreger und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei einer intravenösen Infusion von Ciprofloxacin wurden die mittleren Maximalkonzentrationen im Serum am Ende der Infusion erreicht. Im Dosierungsbereich bis 400 mg ist die Pharmakokinetik von Ciprofloxacin bei intravenöser Anwendung linear.

Der Vergleich der pharmakokinetischen Parameter bei zweimal und dreimal täglicher intravenöser Verabreichung ergab keinen Hinweis auf eine Akkumulation von Ciprofloxacin und seiner Metaboliten.

Die 60-minütige intravenöse Infusion von 200 mg Ciprofloxacin und orale Gabe von 250 mg Ciprofloxacin, jeweils alle 12 Stunden, ergaben eine äquivalente Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC).

Die 60-minütige intravenöse Infusion von 400 mg Ciprofloxacin alle 12 Stunden war hinsichtlich der AUC mit einer oralen Dosis von 500 mg alle 12 Stunden bioäquivalent.

Die 60-minütige intravenöse Infusion von 400 mg alle 12 Stunden ergab eine C_{max}, die mit derjenigen einer oralen Dosis von 750 mg vergleichbar war.

Die 60-minütige Infusion von 400 mg Ciprofloxacin alle 8 Stunden ist hinsichtlich der AUC mit einer oralen Gabe von 750 mg alle 12 Stunden äquivalent.

Verteilung

Die Proteinbindung von Ciprofloxacin ist gering (20-30 %). Ciprofloxacin liegt im Blutplasma überwiegend in nicht ionisierter Form vor und hat ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State von 2-3 l/kg Körpergewicht. Ciprofloxacin erreicht hohe Konzentrationen in verschiedenen Geweben wie Lungengewebe (Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Biopsiegewebe), Nasennebenhöhlen, entzündeten Läsionen (Kantharidinblasenflüssigkeit) und Urogenitaltrakt (Urin, Prostata, Endometrium), wo Gesamtkonzentrationen erreicht werden, die oberhalb der Plasmakonzentrationen liegen.

Metabolisierung

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten gefunden worden, die identifiziert wurden als: Desethylenciprofloxacin (M1), Sulfociprofloxacin (M2), Oxociprofloxacin (M3) und Formylciprofloxacin (M4). Die Metaboliten weisen in vitro eine antimikrobielle Aktivität auf, die allerdings deutlich niedriger als die der Muttersubstanz ist.

Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym bekannt.

Elimination

Ciprofloxacin wird im Wesentlichen unverändert sowohl renal als auch in geringerem Umfang fäkal ausgeschieden.

Ausscheidung von Ciprofloxacin (in % der Dosis)		
	Intravenöse Anwendung	
	Urin	Faeces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliten (M1-M4)	9,5	2,6

Die renale Clearance liegt zwischen 180-300 ml/kg/h, und die Gesamtkörper-Clearance beträgt 480-600 ml/kg/h. Ciprofloxacin wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Eine erheblich eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Halbwertszeiten von bis zu 12 Stunden. Die nicht-renale Clearance von Ciprofloxacin erfolgt hauptsächlich durch aktive transintestinale Sekretion und Metabolismus. Über die Galle wird 1 % der Dosis ausgeschieden. Ciprofloxacin ist in der Galle in hohen Konzentrationen vorhanden.

Pädiatrische Patienten

Es sind nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten verfügbar.

In einer Studie mit Kindern (älter als ein Jahr) wurde keine Altersabhängigkeit von C_{max} und AUC festgestellt. Bei Mehrfach-Dosierung (dreimal täglich 10 mg/kg) trat kein relevanter Anstieg von C_{max} und AUC auf.

Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug C_{max} 6,1 mg/l (Bereich 4,6-8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1-5 Jahren C_{max} bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7-11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen betrugen 17,4 mg*h/l (Bereich 11,8-32,0 mg*h/l) und 16,5 mg*h/l (Bereich 11,0-23,8 mg*h/l).

Diese Werte liegen in dem Bereich, der bei Erwachsenen bei entsprechenden therapeutischen Dosen ermittelt wurde. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen bei pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Infektionen wurde eine Halbwertszeit von ca. 4-5 Stunden berechnet, und die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Suspension beträgt ca. 50 bis 80 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, kanzerogenen Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ciprofloxacin ist wie viele andere Chinolone bei Tieren in klinisch relevanten Expositionsspiegeln phototoxisch. Daten zur Photomutagenität / Photokanzerogenität zeigen eine schwach photomutagene oder photokanzerogene Wirkung von Ciprofloxacin *in vitro* und in Tierversuchen. Diese Wirkung war mit der anderer Gyrasehemmer vergleichbar.

Gelenkverträglichkeit:

Wie andere Gyrasehemmer verursacht Ciprofloxacin bei Jungtieren Schäden an den großen gewichttragenden Gelenken. Das Ausmaß der Knorpelschäden variiert abhängig vom Alter, den Erregern und der Dosis; eine Gewichtsentlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden. Studien mit ausgewachsenen Tieren (Ratte, Hund) zeigten keine Knorpelschädigungen. In einer Studie mit jungen Beagle-Hunden rief Ciprofloxacin nach zweiwöchiger Behandlung mit therapeutischen Dosen schwere Gelenkschäden hervor, die auch nach 5 Monaten noch gefunden wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Milchsäure (E 270)
Natriumchlorid
Salzsäure (E 507) zur pH-Einstellung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung ist nicht kompatibel mit Injektionslösungen (z.B. Penicilline; Heparin-Lösungen), die chemisch oder physikalisch bei einem pH Wert von 3,9 bis 4,5 instabil sind.

Solange keine Kompatibilität nachgewiesen ist, muss diese Infusion immer separat verabreicht werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden, außer den in Abschnitt 6.6 angeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnet: 2 Jahre

Einzeldosis-Behältnis

Aus mikrobiologischen Gründen sollte das einmal geöffnete Arzneimittel sofort verwendet werden (siehe Abschnitt 6.4).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ungeöffneter PP-Beutel:

Nicht über 25°C lagern. Den Infusionsbeutel im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Ungeöffnete PP-Flaschen:

Nicht über 25°C lagern. Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Da Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung lichtempfindlich ist, müssen die Beutel immer im Umkarton aufbewahrt werden. Während der 60 Minuten dauernden Infusion sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Wenn das Produkt im Kühlschrank aufbewahrt wird, können sich Kristalle bilden. Nicht verwenden, wenn Kristalle vorhanden sind. Die Kristalle lösen sich bei Raumtemperatur wieder auf und beeinträchtigen die Produktqualität nicht.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml PP-Beutel:

100 ml Polypropylen-Beutel mit Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappen. Die Beutel werden in Kartons verpackt.

Packungsgröße: 10 Beutel pro Karton.

100 ml PP-Flaschen:

100 ml Polypropylen-Flasche mit Kunststoffkappe, Gummi(Typ II)-Dichtung und Zugring. Jede Flasche befindet sich in einem metallisierten Plastikbeutel. Die Flaschen werden in Kartons verpackt.

Packungsgröße: 10 Flaschen pro Karton.

100 ml, Kunststoffflaschen aus Polypropylen, mit einem Formdeckel aus Kunststoff, einer Gummidichtung (Typ II) und einer Zugring. Jede Flasche ist in einem eigenständigen Umkarton verpackt.

Umkarton zu je 1 Flasche.

200 ml PP-Beutel:

200 ml Polypropylen-Beutel mit Gummistopfen (Typ I) und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappen. Die Beutel werden in Kartons geliefert.

Packungsgröße: 5 Beutel pro Karton.

200 ml PP-Flaschen:

200 ml Polypropylen-Flasche mit Kunststoffkappe, Gummi(Typ II)-Dichtung und Zugring. Jede Flasche befindet sich in einem metallisierten Plastikbeutel. Die Flaschen werden in Kartons verpackt.

Packungsgröße: 5 Flaschen pro Karton.

200 ml, Kunststoffflaschen aus Polypropylen, mit einem Formdeckel aus Kunststoff, einer Gummidichtung (Typ II) und einer Zugring. Jede Flasche ist in einem eigenständigen Umkarton verpackt.

Umkarton zu je 1 Flasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Intravenöse Infusion:

Ciprofloxacin darf nicht mit anderen Arzneimitteln, die bei pH-Werten von 3,9 bis 4,5 chemisch oder physikalisch instabil sind, gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

Die Lösung muss klar sein. Nicht anwenden, wenn Partikel vorhanden sind.

Ciprofloxacin ist kompatibel mit den folgenden üblich gebrauchten Infusionsflüssigkeiten: Ringer-Lösung, Ringer Lactat Lösung, Natriumchlorid-Lösung 0,9 %, Glucose -Lösung 5 % und Glucose -Lösung 10 %, Fructose Lösung 10 %, Natriumchlorid 0,45 % + Glucose -Lösung 5 % und Natriumchlorid 0,225 % + Glucose -Lösung 5 %. Alle Lösungen sind für 48 Stunden bei einer Lagerung unter 25°C stabil, mit der einzigen Ausnahme der Mischung von Ciprofloxacin mit Ringer-Lösung, welche für 12 Stunden bei einer Lagerung unter 25°C stabil ist.

Solange die Kompatibilität nicht bewiesen ist, sollte die Infusion immer separat verabreicht werden.

Da die Infusionslösung lichtempfindlich ist, sollten die Infusionsbeutel erst unmittelbar vor der Anwendung aus dem Umkarton entnommen werden. Bei Tageslicht ist die vollständige Wirksamkeit der Lösung für 3 Tage gewährleistet.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nikosia
Zypern

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811/555455-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

70351.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG

15.05.2009

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig