

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein Milliliter Infusionslösung enthält 2 mg Ciprofloxacin (als Ciprofloxacinlactat\*)

Ein Beutel mit 100 ml Infusionslösung enthält 200 mg Ciprofloxacin in Form von 254,4 mg Ciprofloxacinlactat\*.

Ein Beutel mit 200 ml Infusionslösung enthält 400 mg Ciprofloxacin in Form von 508,8 mg Ciprofloxacinlactat\*.

\* Ciprofloxacinlactat wird während des Herstellungsverfahrens *in situ* aus Ciprofloxacin und Milchsäure gebildet.

Sonstige Bestandteile:

100 ml Infusionslösung enthalten 5 g Glucose

200 ml Infusionslösung enthalten 10 g Glucose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Klare, farblose oder leicht gelbliche Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

*Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel* ist indiziert für die Behandlung der folgenden Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Beginn der Behandlung müssen die vorliegenden Informationen zu Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin besonders berücksichtigt 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 Bronchiektasien
  - Pneumonie
- Chronisch-eitrige Otitis media
- Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist
- Harnwegsinfektionen
- Epididymoorchitis einschließlich Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae*
- Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fälle 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. Reisediarrhoe)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch Gram-negative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichgewebes
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Inhalation von Milzbrandernregern (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

**Kinder und Jugendliche**

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbrandernregern (post-expositionelle 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 von 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**  
**Dosierung**

Die Dosierung wird durch die Indikation, die Schwere und Ort der Infektion, der Ciprofloxacin-Empfindlichkeit der(s) verursachenden Erreger(s), der Nierenfunktion des Patienten und dem Körpergewicht bei Kindern und Jugendlichen bestimmt.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung sowie nach dem klinischen und bakteriologischen Verlauf.

Eine Therapie, die intravenös begonnen wurde, kann bei klinischer Indikation und nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf eine Therapie mit Tabletten oder Suspension umgesetzt 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), empfiehlt es sich, die Therapie mit intravenös angewendetem Ciprofloxacin zu beginnen, bis der Wechsel zu einer oralen Einnahme möglich ist.

Die Behandlung von Infekten durch bestimmte Erreger (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. entzündliche Erkrankung des Beckens, intraabdominale Infektionen, Infektionen neu-

tropischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordern unter Umständen, je nach Erreger, die zusätzliche Verabreichung weiterer antimikrobieller Substanzen.

Siehe Tabellen auf Seite 2

**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 Leber- und Nierenfunktion**

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance [ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> ]	Serum-Kreatinin [μmol/l]	Intravenöse Dosis [mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung
30–60	124–168	250–500 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	250–500 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	250–500 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	250–500 mg alle 24 Std.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die Dosierung bei Kindern mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

**Art der Anwendung**

*Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel* 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 400 mg Ciprofloxacin und 30 Minuten bei 200 mg Ciprofloxacin. 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 6.6).

**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).

**Erwachsene**

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich schnellstmöglichem Wechsel 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	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronisch-eitrige Otitis media	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	400 mg 3-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monaten
Harnwegsinfektionen	Komplizierte und unkomplizierte Pyelonephritis	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)
	Prostatitis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	2 bis 4 Wochen (akut)
Infektionen des Genitaltraktes	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinaltrakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhoe und empirische Therapie der schweren Reisediarrhoe	400 mg 2-mal täglich	1 Tag
	Durch <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhoe	400 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachter Diarrhoe	400 mg 2-mal täglich	3 Tage
	Typhus	400 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	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 offizieller Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.		400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	Die Behandlung sollte über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden.
Inhalation von Milzbrandernregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Patienten, 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**

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich schnellstmöglichem Wechsel auf orale Behandlung)
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 Milzbrandernregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Patienten, 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

**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**

Epididymoorchitis 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.

**Resesidiarrhoe**

Bei der Wahl von Ciprofloxacin sollten die Informationen 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 Milzbranderregern**

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) zeigten, dass bei 7,2 % und 4,6 % am Tag +42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auftraten.

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 gelenknäher 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 mikrobiologi-

schen 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. Tendinitis und Sehnenruptur können auch erst einige Monate nach Behandlungsende auftreten. 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 Ciprofloxacin und anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Es wurden Fälle von Status epilepticus berichtet. 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 suizidalen Gedanken und Handlungen 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**

Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:

- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)

# Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel



- unkorrigierte Störungen des Elektrolyt-haushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
  - ältere Patienten
  - Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- (Siehe Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

## 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. Peristaltik-hemmende 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.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Ciprofloxacin zum großen Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, um zu vermeiden, dass es aufgrund einer Kumulation von Ciprofloxacin vermehrt zu Nebenwirkungen kommt.

## 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-Phosphatdehydrogenase-mangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-mangel 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, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin). 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 Labor-untersuchungen

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

## Glukosebelastung

Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel enthält 5 g Glucose in 100 ml bzw. 10 g Glucose in 200 ml Infusionslösung. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin

#### Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Ciprofloxacin nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

#### Probenecid

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

#### Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Absorption von Ciprofloxacin (oral), so dass die maximale Plasmakonzentration in kürzerer Zeit

erreicht wird. Es wurde kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin beobachtet.

## Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Omeprazol-haltigen Arzneimitteln führt zu einer leichten Abnahme der  $C_{max}$  und AUC 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: 7fach, Spanne: 4–21fach; AUC-Anstieg: 10fach, Spanne: 6–24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenzieller hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

### Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexat-Transport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexat-Plasmaspiegeln 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 Theophyllin-Dosis 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.

### Ciclosporin

Bei Patienten, die gleichzeitig Ciprofloxacin und Ciclosporin-haltige Arzneimittel erhielten, wurde eine vorübergehende Erhöhung der Serumkreatininwerte beobachtet. Deshalb ist es bei diesen Patienten notwendig, die Serumkreatininwerte häufig (2-mal wöchentlich) zu kontrollieren.

### Vitamin-K-Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs

des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist. Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon, oder Fluindion) behandelt werden, während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

#### Glibenclamid

In besonderen Fällen kann die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Glibenclamid-haltigen Arzneimitteln die Wirkung von Glibenclamid verstärken (Hypoglykämie).

#### Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Duloxetin mit starken Inhibitoren des Isoenzym CYP450 1A2 wie z. B. Fluvoxamin zu einem Anstieg der AUC und C<sub>max</sub> von Duloxetin führen kann. Obwohl keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, können bei gleichzeitiger Verabreichung ähnliche Effekte erwartet werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Ropinirol

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ropinirol und Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die C<sub>max</sub> 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).

#### Lidocain

An gesunden Probanden wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Gabe Lidocain-haltiger Arzneimittel mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2 Iso-

enzym, die renale Clearance von intravenös verabreichtem Lidocain um 22 % absinkt. Obwohl die Behandlung mit Lidocain gut vertragen wurde, könnte bei gleichzeitiger Gabe eine mit Nebenwirkungen verbundene Wechselwirkung mit Ciprofloxacin auftreten.

#### 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).

#### Sildenafil

Die C<sub>max</sub> und AUC von Sildenafil waren in gesunden Probanden etwa zweifach erhöht, nachdem eine orale Dosis von 50 mg zeitgleich mit 500 mg Ciprofloxacin gegeben wurde. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben wird und Nutzen und Risiken sind in Betracht zu ziehen.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder totale/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 Arznei-

mittel 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 eingenommen 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 und Diarrhoe.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing-Überwachung von Ciprofloxacin (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.

Siehe Tabelle

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

Siehe Seite 7

Systemorganklasse	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 (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Superinfektionen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombozytopenie Thrombozythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebensbedrohlich) Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Allergisches Ödem/ Angioödem	Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	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 (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitation	Verwirrtheit und Desorientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (möglicherweise bis hin zu suizidalen Gedanken, Suizidversuchen und vollendetem Suizid) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zu suizidalen Gedanken, Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz Benommenheit Schlafstörungen Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (einschl. Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindel	Migräne Koordinationsstörung Gehstörung Störungen des Geruchs nervs Intrakranieller Hochdruck	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen (z. B. Doppelsehen)	Störungen beim Farbsehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus Hörverlust/beeinträchtigtes Hörvermögen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, Torsades de Pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhoe	Erbrechen Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Blähungen		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Transaminasen Bilirubinanstieg	Leberfunktionsstörung Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebensbedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag Juckreiz Urtikaria	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson-Syndrom (potentiell lebensbedrohlich) Toxische epidermale Nekrolyse (potentiell lebensbedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Fortsetzung auf Seite 7

## Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	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 (kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen		Schmerzen der Ske- lettmuskulatur (z. B. Schmerzen der Extre- mitäten, Rücken- schmerzen, Brust- schmerzen), Gelenk- schmerzen	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwie- gend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimmerung der Symptome einer My- asthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen Hä- maturie Kristallurie (siehe Ab- schnitt 4.4) Tubulointerstitielle Ne- phritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Fieber	Ödem Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International normali- sierte Ratio erhöht (bei Patienten, die mit Vita- min-K-Antagonisten behandelt werden)

Häufig	Erbrechen, vorübergehen- der Anstieg der Transami- nasen, Hautausschlag
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Throm- bozythämie, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Hal- luzinationen, Par- und Dys- ästhesie, Krampfanfälle, Schwindel, Sehstörungen, Hörverlust, Tachykardie, Vasodilatation, Hypotonie, vorübergehende Leber- funktionsstörung, Galle- stauung, Nierenversagen, Ödem
Selten	Panzytopenie, Knochen- markdepression, anaphy- laktischer Schock, psycho- tische Reaktionen, Migräne, Störung des Geruchsnervs, beeinträchtigt Hörvermö- gen, Vaskulitis, Pankreatitis, Lebernekrose, Petechien, Sehnenruptur

**Pädiatrische Patienten**

Die oben erwähnte Inzidenz von Arthropathien bezieht sich auf Daten, die in Studien an Erwachsenen erhoben wurden. Es wurde berichtet, dass Arthropathien bei Kindern häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**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, Ver-

wirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen z. B. Magenentleerung gefolgt von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Calcium- oder Magnesium-haltige Antazida können theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin bei Überdosierung reduzieren. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Fluorchinolone  
ATC-Code: J01MA02

**Wirkmechanismus**

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.

# Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel

TEVA

## Antibakterielles Wirkungsspektrum

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

Siehe nebenstehende Tabelle

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

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Bacillus anthracis*<sup>(1)</sup>

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Aeromonas* spp.

*Brucella* spp.

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella* spp.

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella* spp.

*Salmonella* spp.\*

*Shigella* spp.\*

*Vibrio* spp.

*Yersinia pestis*

#### Anaerobe Mikroorganismen

*Mobiluncus*

#### Andere Mikroorganismen

*Chlamydia trachomatis*<sup>(5)</sup>

*Chlamydia pneumoniae*<sup>(5)</sup>

*Mycoplasma hominis*<sup>(5)</sup>

*Mycoplasma pneumoniae*<sup>(5)</sup>

### ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN

#### Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis*<sup>(5)</sup>

*Staphylococcus* spp.\*<sup>(2)</sup>

#### Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Acinetobacter baumannii*<sup>+</sup>

*Burkholderia cepacia*<sup>++</sup>

*Campylobacter* spp.<sup>++</sup>

*Citrobacter freundii*\*

*Enterobacter aerogenes*

## EUCAST-Empfehlungen

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

<sup>1</sup> *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.

<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> *
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
Mit Ausnahme der oben aufgeführten
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

\* Bei empfindlichen Isolaten wurde die Wirksamkeit bei zugelassenen klinischen Indikationen nachgewiesen

+ Resistenzrate ≥ 50 % in einem oder mehreren EU-Ländern

<sup>(5)</sup> In Abwesenheit erworbener Resistenzmechanismen natürlicherweise intermediär-empfindlich

<sup>(1)</sup> Studien zu tierexperimentellen Infektionen nach Inhalation von *Bacillus anthracis*-Sporen zeigten, dass eine früh nach der Exposition begonnene Antibiotika-Therapie die Erkrankung verhindert, wenn sie

eine Abnahme der Sporen-Zahl im Organismus auf einen Wert unterhalb der infektiösen Dosis erreicht. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert vorwiegend auf der *In-vitro*-Empfindlichkeit und auf tierexperimentellen Daten sowie begrenzten Daten zum Menschen. Bei Erwachsenen wird eine zweimonatige Behandlung mit oralem Ciprofloxacin in einer Dosis von 500 mg BID als effektiv zur Verhinderung einer Anthrax-Infektion betrachtet. Der behandelnde Arzt muss die nationalen und/oder internationalen Konsensus-Dokumente zur Anthrax-Therapie berücksichtigen.

<sup>(2)</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* sind sehr häufig auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Resistenzrate gegenüber Methicillin beträgt bezogen auf alle Staphylokokken-Spezies etwa 20 bis 50 % und ist bei nosokomialen Isolaten häufig 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 (M <sub>1</sub> –M <sub>4</sub> )	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<sub>max</sub> und AUC festgestellt. Bei Mehrfach-Dosierung (dreimal täglich 10 mg/kg) trat kein relevanter Anstieg von C<sub>max</sub> und AUC auf.

Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug C<sub>max</sub> 6,1 mg/l (Bereich 4,6–8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1–5 Jahren C<sub>max</sub> 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, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ciprofloxacin ist wie viele andere Chinolone bei Tieren in klinisch relevanten Expositionen 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 Schaden an den großen gewichttragenden Gelenken. Das Ausmaß der Knorpelschäden variiert abhängig vom Alter, von der Versuchstier-Spezies 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 gesehen wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)  
Milchsäure  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von ungeöffneten Beuteln beträgt 3 Jahre.

#### Nach dem ersten Öffnen:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach dem Öffnen sofort verabreicht werden. Wenn es nicht sofort verabreicht wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten.

#### Nach der Verdünnung:

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt nach der Verdünnung sofort verabreicht werden. Wenn es nicht sofort verabreicht wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Anwendung in der

Verantwortlichkeit des Anwenders und sollten 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Den Infusionsbeutel bis zur Anwendung im Außenbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige flexible Polyolefin-Beutel mit Polypropylen-Infusionsport, versiegelt mit einem synthetischen Isopren-Gummistopfen und Snap-Cap-Schutzkappe aus Polypropylen. Die Infusionsbeutel werden in Außenbeuteln aus Aluminium geliefert.

#### Packungsgrößen:

Beutel mit 100 ml **Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung** in Packungen mit 1 oder 10 Beuteln.

Beutel mit 200 ml **Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung** in Packungen mit 1 oder 10 Beuteln.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare Lösung in unbeschädigtem Behälter verwenden.

Ausschließlich zur einmaligen Anwendung.

Muss unmittelbar nach dem Öffnen des Beutels und/oder einer Verdünnung verabreicht werden.

Es wurde gezeigt, dass **Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung Minibeutel** mit den folgenden Lösungen kompatibel ist:

- Isotonische Natriumchlorid-Lösung,
- Ringer-Lösung,
- Ringer-Lactat-Lösung,
- 100 mg/ml (10 %) Fructose-Lösung,
- 50 mg/ml (5 %) oder 100 mg/ml (10 %) Glucose-Lösung und
- 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung mit 2,25 mg/ml (0,225 %) oder 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Lösung.

Außer bei nachgewiesener Kompatibilität sollte die Infusionslösung immer separat verabreicht werden (siehe auch Abschnitt 6.2).

Die rekonstituierte Lösung muss vor der Verabreichung visuell auf Partikel und eine Verfärbung untersucht werden. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos.

Da die Infusionslösung lichtempfindlich ist, sollte der Infusionsbeutel erst unmittelbar vor der Verabreichung aus dem Außenbeutel entnommen werden. Bei Tageslicht-Bedingungen wird die volle Wirksamkeit über drei Tage garantiert.

Nicht verwendete Lösung und die Beutel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**Ciprofloxacin Teva® 2 mg/ml Infusionslösung  
Minibeutel**



**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

71918.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

9. Juli 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2012

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin