

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Ciprofloxacin Claris 2 mg/ml Infusionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Die Durchstechflaschen Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung enthalten:

**Ciprofloxacin 100 mg/50 ml, Infusionslösung**

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ciprofloxacin als 2,544 mg Ciprofloxacinlactat. Jede/r 50 ml Durchstechflasche oder Non-PVC-Beutel enthält 100 mg Ciprofloxacin (als Ciprofloxacinlactat).

Sonstige Bestandteile: in 50 ml sind 7,7 mmol (177 mg) Natrium enthalten.

**Ciprofloxacin 200 mg/100 ml, Infusionslösung**

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ciprofloxacin als 2,544 mg Ciprofloxacinlactat. Jede/r 100 ml Durchstechflasche oder Non-PVC-Beutel enthält 200 mg Ciprofloxacin (als Ciprofloxacinlactat).

Sonstige Bestandteile: in 100 ml sind 15,4 mmol (354 mg) Natrium enthalten.

**Ciprofloxacin 400 mg/200 ml, Infusionslösung**

1 ml Infusionslösung enthält 2 mg Ciprofloxacin als 2,544 mg Ciprofloxacinlactat. Jede/r 200 ml Durchstechflasche oder Non-PVC-Beutel enthält 400 mg Ciprofloxacin (als Ciprofloxacinlactat).

Sonstige Bestandteile: in 200 ml sind 30,8 mmol (708 mg) Natrium enthalten.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

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

Ciprofloxacin Claris 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 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 verursacht durch *Neisseria gonorrhoeae*
- Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen verursacht 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 (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

**Kinder und Jugendliche**

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbranderreger (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 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, die Schwere und den Ort der Infektion, die 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 Infektionen verursacht 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. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intraabdominale Infektionen, Infektionen neutropenischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordert unter Umständen, je nach Erreger, die zusätzliche Verabreichung weiterer antimikrobieller Substanzen.

**Erwachsene**

Siehe Tabelle

**Kinder und Jugendliche**

Siehe Tabelle auf Seite 2

**Erwachsene**

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich schnellstmöglicher 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	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronische 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 Monate

Fortsetzung auf Seite 2

## Fortsetzung Tabelle

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich schnellstmöglichen Wechsels auf orale Behandlung)
Harnwegsinfektionen	Komplizierte und unkomplizierte Pyelonephritis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 21 Tage, es kann unter 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	Epididymo-orchitis und entzünd- liche Erkrankungen des Beckens	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinal- trakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger ein- schließlich <i>Shigella</i> spp. außer durch <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö	400 mg 2-mal täglich	1 Tag
	Durch <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö	400 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachte Diarrhö	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 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 Milzbrandernregern – 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

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (einschließlich schnellstmöglichen Wechsels 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 – postexpositio- nelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Per- sonen, 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/1,73 m <sup>2</sup> ]	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 Claris muss vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe oder Verfärbungen geprüft werden. Nur verwenden, wenn die Lösung klar und Partikel-frei ist.

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 Claris Infusionslösung und 30 Minuten bei 100 mg und 200 mg Ciprofloxacin Infusionslösung. Eine 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).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen 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 Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Ciprofloxacin sollte zusammen mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz kombiniert werden, sofern Ciprofloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* ausgeschlossen werden können. 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 von Ciprofloxacin vor.

Resesidiarrhö

Bei der Wahl von Ciprofloxacin sollten die Informationen zur Resistenz relevanter Er-

reger gegenüber Ciprofloxacin für die besuchten Länder 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 begrenzten humanen Daten. Die Behandlung sollte unter Berücksichtigung entsprechender nationaler und/oder internationaler Leitlinien zur Therapie von Milzbrand erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Gabe von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind die offiziellen Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine Behandlung mit Ciprofloxacin 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 gewichtstragenden 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 offizieller Empfehlungen, oder nach sorgfältiger Nutzen- Risiko- Abwägung bei Nichtdurchführbarkeit anderer Therapien oder Scheitern einer konventionellen Therapie sowie begründete Anwendung von Ciprofloxacin ba-

sierend 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 in Zusammenhang mit einer Chinolonbehandlung auftraten. Dennoch kann nach mikrobiologischer Abklärung des Erregers und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in sehr seltenen Fällen Ciprofloxacin diesen 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. Die Entzündung und die Sehnenruptur können sogar bis zu einigen Monaten nach Absetzen von Ciprofloxacin 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 beschrieben. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die zu Krampfanfällen neigen, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ci-

profloxacin 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 und stärker werdenden Selbstmordgedanken bis hin zum Selbstmord 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 mit 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)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen können empfindlicher auf QTc-Strecken verlängernde Medikamente reagieren, daher ist bei diesen Patienten Vorsicht geboten bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin.

(siehe auch Abschnitt 4.2 Ältere Patienten, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 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. 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.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Ciprofloxacin wird überwiegend renal und unverändert ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion muss

daher eine Dosisanpassung, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, vorgenommen werden, um ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen, die durch eine Akkumulation von Ciprofloxacin verursacht werden, zu vermeiden.

#### 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-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*-Erregern.

#### 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, Duloxetin, Ropinirol, Tizanidin). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher sollten Patienten, die diese Substanzen (außer Tizanidin) 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 gleichzeitig Ciprofloxacin einnehmen.

#### Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der intravenösen Anwendung von Ciprofloxacin wurde über lokale 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.

#### NaCl-Belastung

Bei Patienten, bei denen die Natriumaufnahme ein medizinisches Problem darstellt (Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, nephrotischem Syndrom usw.), sollte die zusätzliche Natriumbelastung berücksichtigt werden (Natrium-Chlorid-Menge, siehe Abschnitt 2).

#### Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert werden.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ciprofloxacin:

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

Ciprofloxacin, wie andere Fluorchinolone auch, sollte mit 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 Ausscheidung von Ciprofloxacin. Die gleichzeitige Anwendung von Probenecid und Ciprofloxacin steigert die Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin.

##### Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Resorption von Ciprofloxacin (oral).

Dies führt zu einem schnelleren Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin konnten nicht festgestellt werden.

##### Omeprazol

Gleichzeitige Gaben von Ciprofloxacin und omeprazolhaltigen Arzneimitteln führen zu einer leichten Reduktion der  $C_{max}$  und der AUC von Ciprofloxacin.

#### Wirkungen von Ciprofloxacin Infusionslösung 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 potenziell 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. 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.

#### Cyclosporin

Bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und cyclosporinhaltigen Arzneimitteln wurde ein vorübergehender Anstieg des Kreatininspiegels im Serum beobachtet. Die Serumkonzentration des Serumkreatinins sollte deshalb häufig (2 mal die Woche) bei diesen Patienten kontrolliert werden.

#### Vitamin K Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin mit einem Vitamin K Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion, Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß, das durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio), schwierig abzuschätzen ist.

Eine häufigere INR-Überwachung ist bei Patienten, während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin anzuraten, wenn gleichzeitig ein Vitamin K Antagonist (z.B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon oder Fluindion) genommen wird.

#### Glibenclamid

In bestimmten Fällen kann die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und glibenclamid-

haltigen Arzneimitteln die Wirkung von Glibenclamid verstärken (Hypoglykämie).

#### Duloxetine

In klinischen Studien zeigte sich, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Duloxetine mit starken Inhibitoren des CYP450 1A2 Isoenzym, wie Fluvoxamin, ein  $C_{max}$ - und AUC-Anstieg von Duloxetine möglich sind. Obwohl keine klinischen Daten über eine Interaktion mit Ciprofloxacin verfügbar sind, kann mit ähnlichen Effekten bei gleichzeitiger Anwendung gerechnet 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  $C_{max}$  von Ropinirol um 60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung der Ropinirol bedingten Nebenwirkungen und entsprechender Anpassung der Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Lidocain

Die gleichzeitige Gabe von lidocainhaltigen Arzneimitteln und Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym, bei Gesunden führte zu einer Reduktion der Clearance von intravenös verabreichtem Lidocain um 22 %. Obwohl die Anwendung von Lidocain gut vertragen wurde, muss mit möglichen Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung gerechnet werden.

#### 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 gleichzeitige Anwendung von 50 mg Sildenafil (oral) und 500 mg Ciprofloxacin führte bei Gesunden zu einem 2fachen Anstieg der  $C_{max}$  und der AUC von Sildenafil. Deshalb sollte eine gleichzeitige Anwendung

nur nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung durchgeführt werden.

### 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 unreifen menschlichen 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 und Diarrhö.

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 unten

System/Organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Mykotische Superinfektionen	Antibiotika assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

System/Organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem/Angioödem	Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Albträume, Depressionen (selbstgefährdendes Verhalten bis hin zu Selbstmordgedanken, – versuchen und Selbstmord) (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (selbstgefährdendes Verhalten bis hin zu Selbstmordgedanken, – versuchen und Selbstmord) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchs nervs, Intrakranieller Hochdruck	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen (z. B. Doppelsehen)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Hörverlust/beeinträchtigtes Hörvermögen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, Torsades de Pointes (vorwiegend bei Patienten mit dem Risikofaktor eines verlängerten QT-Intervalles berichtet), QT-Verlängerungen im EKG siehe (Abschnitt 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, Diarrhö	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 (potenziell lebensbedrohlich), toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Fortsetzung auf Seite 7

## Fortsetzung Tabelle

System/Organklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z. B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen), Arthralgien	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie, Tendinitis, Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
<b>Untersuchungen</b>		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Anstieg der Amylase		INR (International normalised ratio) Anstieg (bei Patienten, die mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden)

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind häufiger in der Untergruppe der Patienten, die eine intravenöse oder sequentielle (intravenös oder oral) Therapie erhalten.

Siehe Tabelle unten

**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).

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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Bei 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.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen (z. B. ventrikuläre Leerung gefolgt von medizinischer Gabe von Aktivkohle) die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Antacida, die Calcium oder Magnesium enthalten, können theoretisch die Resorption von überdosiertem Ciprofloxacin reduzieren.

Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Im Falle einer Überdosierung sollte symptomatisch behandelt werden. Aufgrund der möglichen Verlängerung des QT-Intervalls sollte ein EKG geschrieben werden.

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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA02

Häufig	Erbrechen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen, Hautausschlag
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Thrombozytämie, Verwirrtheit und Desorientiertheit, Halluzinationen, Par- und Dysästhesie, Krampfanfälle, Schwindel, Sehstörungen, Hörverlust, Tachykardie, Vasodilatation, Hypotonie, vorübergehende Leberfunktionsstörung, Gallestauung, Nierenversagen, Ödem
Selten	Panzytopenie, Knochenmarksdepression, anaphylaktischer Schock, psychotische Reaktionen, Migräne, Störungen des Geruchsnervs, beeinträchtigtes Hörvermögen, Vaskulitis, Pankreatitis, Lebernekrose, Petechien, Sehnenruptur

**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 ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	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.

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*\*  
*Burkholderia cepacia*\*  
*Campylobacter* spp.\*  
*Citrobacter freundii*\*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Enterobacter cloacae*\*  
*Escherichia coli*\*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*\*  
*Morganella morganii*\*  
*Neisseria gonorrhoeae*\*  
*Proteus mirabilis*\*  
*Proteus vulgaris*\*  
*Providencia* spp.  
*Pseudomonas aeruginosa*\*  
*Pseudomonas fluorescens*  
*Serratia marcescens*\*

Anaerobe Mikroorganismen  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Propionibacterium acnes*

#### VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen  
*Actinomyces*  
*Enterococcus faecium*  
*Listeria monocytogenes*

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobe Mikroorganismen  
Ausgenommen wie oben gelistet

Andere Mikroorganismen  
*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*

\* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen

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

<sup>(5)</sup> Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen

<sup>(1)</sup> In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von *Bacillus anthracis* Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Ex-

position 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 in vitro 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 Milzbrand-erregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.

<sup>(2)</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50% unter allen *Staphylokokken*erregern 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 trans-intestinale 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, kanzerogenem 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 Gewichtsentslastung 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,  
Natriumchlorid,  
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung),  
Wasser für Injektionszwecke.

**6.2 Inkompatibilitäten**

Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung darf nicht mit Injektionslösungen gemischt werden, die bei einem pH-Wert von 3,9–4,5 chemisch oder physikalisch nicht stabil sind (z. B. Penicilline, Heparinlösungen). Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Glasflaschen/Durchstechflaschen 3 Jahre  
Non-PVC-Beutel: 2 Jahre

Nach Anbruch:  
Einzeldosenbehälter. Sofort nach dem Öffnen verwenden.

Nach Verdünnung:  
Anwendung innerhalb von 42 Stunden nach Verdünnen mit den zugelassenen Infusionsflüssigkeiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden. Bei nicht sofortiger Anwendung liegt die Verantwortung für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung bis zur Anwendung beim Anwender.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Durchstechflaschen  
Nicht über 25 °C lagern.  
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
Die Durchstechflaschen bis zum Gebrauch in der Umverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

NPVC-Beutel  
Nicht über 30 °C lagern.  
Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

Die Beutel bis zum Gebrauch in der Umverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Typ II-Klarglas, silikonisierte, farblose Glasflaschen mit silikonisierten grauen Bromobutylgummistopfen, die 50 ml, 100 ml, oder 200 ml Ciprofloxacin 2 mg/ml Infusionslösung enthalten.

Packungsgrößen:

50 ml, 100 ml oder 200 ml Ciprofloxacin Claris 2 mg/ml Infusionslösung mit je einer Durchstechflasche pro Karton.

NPVC-Beutel mit 50 ml, 100 ml, 200 ml Ciprofloxacin Claris 2 mg/ml Infusionslösung mit je einem Beutel pro Schutzhülle.

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

Ciprofloxacin Claris 2 mg/ml Infusionslösung ist kompatibel mit Ringer Lösung, 0,9 %iger Natriumchloridlösung, 5 % und 10 %iger Glukoselösung, sowie Glukose/Kochsalz- und 10 %iger Fruktoselösung.

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, die chemisch oder physikalisch bei einem pH-Wert von 3,9–4,5 instabil sind (siehe Abschnitt 6.2).

Die Dosierungen von 100 mg und 200 mg sollen über 30 Minuten infundiert werden. Die 400 mg Dosis soll innerhalb von 60 Minuten infundiert werden.

Die Lösung sollte vor Gebrauch auf sichtbare Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Die Lösung soll nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und frei von sichtbaren Partikeln ist.

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Nicht verwendete Lösung ist ebenso wie das Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen, sofort nach Gebrauch, zu entsorgen.

Zur einfachen Nutzung ist der Stopfen der Infusionsdurchstechflasche in dem zentralen Ring durchzustößen. Ein Durchstoßen des äußeren Rings kann die Beschädigung des Stopfens der Durchstechflasche zur Folge haben.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Claris Lifesciences (UK) Limited.  
Crewe Hall, Golden Gate Lodge,  
Crewe, Cheshire, CW1 6UL,  
Vereinigtes Königreich  
Mitvertrieb:  
Pharmore GmbH  
Gildestraße 75  
49479 Ibbenbüren  
Deutschland

**8. ZULASSUNGNUMMERN**

70656.00.00

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

10.07.2008/06.05.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service
------------------

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt