

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciproxin 5 % orale Suspension

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml der gebrauchsfertigen Suspension (1 Messlöffel) enthalten 250 mg Ciprofloxacin.

2,5 ml der gebrauchsfertigen Suspension (1/2 Messlöffel) enthalten 125 mg Ciprofloxacin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Benzylalkohol, Saccharose

1 Messlöffel (5 ml Suspension) enthält ca. 1,4 g Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Aussehen vor Herstellung der gebrauchsfertigen Suspension:

Granulat: weißes bis leicht gelbliches Granulat

Lösungsmittel: weiße bis leicht gelbliche Suspension

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Ciproxin 5 % orale Suspension 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). Bei Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
 - 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
 - Unkomplizierte akute Zystitis. Bei unkomplizierter akuter Zystitis sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
 - Akute Pyelonephritis
 - Komplizierte Harnwegsinfektionen
 - Bakterielle Prostatitis

- Infektionen des Genitaltraktes
 - Gonokokken-Urethritis und –Zervizitis durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursacht
 - Epididymoorchitis, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
 - Entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
- 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
- Prophylaxe invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*
- Inhalation von Milzbranderreger (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber, bei dem der Verdacht besteht, durch eine bakterielle Infektion bedingt zu sein, angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

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

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

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. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intraabdominale Infektionen, Infektionen neutropenischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordern unter Umständen, je nach Erreger, die zusätzliche Verabreichung weiterer antimikrobieller Substanzen.

Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehand- lungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen der unteren Atemwege		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 bis 14 Tage
	Chronische eitriges Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	15 ml 2-mal täglich (drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegs- infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkompli- zierte akute Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich	5 ml 2-mal täglich bis 10 ml 2-mal täglich (ein 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	3 Tage
		Bei präklimakterischen Frauen kann 500 mg als Einzeldosis gegeben werden (dies entspricht 10 ml als Einzeldosis = zwei 5-ml Messlöffel als Einzeldosis).		
	Komplizierte Zystitis, Akute Pyelonephri- tis	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 Tage
	Komplizierte Pyelonephri- tis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	mindestens 10 Tage, unter bestimmten Umständen (wie Abszesse) ist eine Behandlungs- dauer über 21 Tage hinaus möglich

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehand- lungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
	Bakterielle Prostatitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	2 bis 4 Wochen (akut) bis 4 bis 6 Wochen (chronisch)
Infektionen des Genitaltraktes	Gonokokken -Urethritis und – Zervizitis aufgrund empfindliche r Neisseria Gonorrhoeae	500 mg als Einzeldosis	10 ml als Einzeldosis (dies entspricht zwei 5-ml Messlöffel als Einzeldosis)	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymo- orchitis und entzündliche Erkrankun- gen des Beckens einschließlic h Fälle aufgrund von empfindliche n Neisseria Gonorrhoeae	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinal trakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	1 Tag
	Durch <i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	5 Tage

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehand- lungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)	
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	3 Tage
	Typhus	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 Tage
	Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	5 bis 14 Tage
Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes verursacht durch Gram negative Bakterien	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 bis 14 Tage	
Infektionen der Knochen und Gelenke	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	höchstens 3 Monate	
Neutropenische Patienten mit Fieber, bei dem der Verdacht besteht, durch eine bakterielle Infektion bedingt zu sein. Ciprofloxacin sollte gemäß offiziellen Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich bis 15 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich bis drei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	Die Therapie sollte über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden	
Prophylaxe invasiver Infektionen durch <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg als Einzeldosis	10 ml als Einzeldosis (dies entspricht zwei 5-ml Messlöffel als Einzeldosis)	1 Tag (Einzeldosis)	

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehand- lungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Inhalation von Milzbranderregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg und in ml Für praktische Hinweise zur Anzahl der Messlöffel, sehen Sie untenstehende Tabelle A	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Zystische Fibrose	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg, dies entspricht 0,4 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einem Maximum von 15 ml pro Anwendung von Ciproxin 5% orale Suspension.	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg, dies entspricht 0,2 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 0,4 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einem Maximum von 15 ml pro Anwendung von Ciproxin 5% orale Suspension.	10 bis 21 Tage
Inhalation von Milzbranderreger – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. 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 500 mg, dies entspricht 0,2 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 0,3 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einem Maximum von 10 ml pro Anwendung von Ciproxin 5% orale Suspension.	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition
Andere schwere Infektionen	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg, dies entspricht 0,4 ml/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einem Maximum von 15 ml pro Anwendung von Ciproxin 5% orale Suspension.	Entsprechend der Art der Infektionen

Tabelle A: Ciproxin 5% orale Suspension – praktische Hinweise zur Anzahl der Messlöffel, die 2-mal täglich (alle 12 Stunden) verabreicht werden sollen

Ciproxin 5% orale Suspension		
½ Löffel = 125 mg ; 1 Löffel = 250 mg ; 1 Löffel + ½ Löffel = 375 mg ; 2 Löffel = 500 mg ; 2 Löffel + ½ Löffel = 625 mg ; 3 Löffel = 750 mg (maximale Dosis)		
Körpergewicht (kg)	Praktische Hinweise für jede der 2-mal täglichen Anwendung von Ciproxin 5% orale Suspension pro empfohlener Dosis in mg/kg Körpergewicht und Indikation wie oben erwähnt	
	10 mg/kg	20 mg/kg
9-10 kg	½ Löffel	1 Löffel*
11-15 kg	½ Löffel	1 Löffel
16-20 kg	1 Löffel	1 Löffel + ½ Löffel
21-25 kg	1 Löffel	2 Löffel
26-28 kg	1 Löffel	2 Löffel + ½ Löffel
29-31 kg	1 Löffel + ½ Löffel	2 Löffel + ½ Löffel
32-40 kg	1 Löffel + ½ Löffel	3 Löffel
41-51 kg	2 Löffel	3 Löffel
52-61 kg	2 Löffel + ½ Löffel	3 Löffel
62 kg und mehr	3 Löffel	3 Löffel

* Die Einnahme der Anzahl von Messlöffel führt zu einer tatsächlichen Dosis von mehr als 20% über der empfohlenen Maximaldosis pro Körpergewicht

Ältere Patienten

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

Patienten mit eingeschränkter Nieren- bzw. Leberfunktion

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73m²]	Serum-Kreatinin [µmol/l]	Orale Dosis [mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung.
30–60	124 bis 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 für Kinder mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Die Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, kann sie jederzeit, jedoch nicht später als 6 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis, eingenommen werden. Wenn bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden verbleiben, ist die vergessene Dosis nicht einzunehmen und die Behandlung wird wie verordnet mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt. Doppelte Dosen dürfen nicht eingenommen werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Die Einnahme auf nüchternen Magen beschleunigt die Aufnahme des Wirkstoffes. Ciprofloxacin sollte nicht mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. mit Kalzium angereicherter Orangensaft) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

In schweren Fällen oder wenn der Patient nicht in der Lage ist, die Suspension 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.

Für Anweisungen zur Herstellung des Produktes vor der Verwendung, siehe Punkt 6.6.

Aussehen des rekonstituierten Arzneimittels:

Das rekonstituierte Produkt ist eine weiße bis leicht gelbliche Suspension mit Erdbeeraroma. Gelegentlich kann die Suspension gelb-orangefarbene Tröpfchen und kugelförmige Partikel enthalten.

½ Messlöffel (ca. 2,5 ml Suspension) enthält ca. 125 mg Ciprofloxacin.

1 Messlöffel (ca. 5,0 ml Suspension) enthält ca. 250 mg Ciprofloxacin.

Für die Dosierung zur Einnahme der Suspension immer den beiliegenden Messlöffel mit Maßeinteilung benutzen.

Der gebrauchsfertigen Ciprofloxacin Suspension darf nichts mehr hinzugefügt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ciprofloxacin sollte bei Patienten vermieden werden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Ciprofloxacin sollte nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Gonokokken-Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Isolate Fluorchinolon-resistenter *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden.

Daher sollte Ciprofloxacin nur dann zur Behandlung von Gonokokken-Urethritis oder –Zervizitis angewendet werden, wenn Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* ausgeschlossen werden können.

Bei Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens sollte Ciprofloxacin empirisch nur in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z. B. einem Cephalosporin) in Betracht gezogen werden, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3 Behandlungstagen keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie neu überdacht werden.

Harnwegsinfektionen

Die Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* – dem am häufigsten bei Harnwegsinfektionen beteiligten Erreger - variiert innerhalb der Europäischen Union. Den Verschreibenden wird empfohlen, die lokale Prävalenz der Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* zu berücksichtigen. Es ist zu erwarten, dass die Gabe einer Ciprofloxacin-Einzeldosis, die möglicherweise bei einer unkomplizierten Zystitis der Frau in der Prämenopause angewendet wird, weniger gut wirksam ist als die längere Behandlungsdauer. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Chinolon-Resistenzrate von *Escherichia coli* zu beachten.

Intraabdominale Infektionen

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

Reisediarrhö

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

Infektionen der Knochen und Gelenke

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

Inhalation von Milzbrandernregern

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 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 (siehe Abschnitt 4.8).

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 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.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Ciprofloxacin sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Tendinitis und Sehnenruptur

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

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die

betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

Patienten mit *Myasthenia gravis*

Bei Patienten mit *Myasthenia gravis* sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden, da die Symptome verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
 - für Aortenaneurysma und Aortendissektion (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis oder bekannte Atherosklerose oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
 - für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. infektiöse Endokarditis)
- angewendet werden.

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Sehstörungen

Wenn die Sicht beeinträchtigt wird oder Auswirkungen auf die Augen wahrgenommen werden, muss umgehend ein Augenspezialist konsultiert werden.

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).

Anfälle

Von Ciprofloxacin wie von anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Fälle von Status epilepticus wurden 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).

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Ciprofloxacin behandelte Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z. B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose mit Suizidgedanken/-überlegungen einhergehen, die zu Suizidversuchen oder vollendetem Suizid führen können. Wenn Depressionen, psychotische Reaktionen, Suizidgedanken oder -verhate auftreten, ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls angewendet werden, wie zum Beispiel:

- kongenitales Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse-IA- und Klasse-III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigiertes Elektrolytungleichgewicht (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

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

(Siehe Abschnitt 4.2 Ältere Patienten, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9).

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hyper- und Hypoglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei älteren Diabetikern, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte empfohlen.

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

Da Ciprofloxacin weitgehend unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erforderlich, um eine Zunahme von Arzneimittelnebenwirkungen bedingt durch eine Akkumulation von Ciprofloxacin 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-Phosphatdehydrogenasemangel

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

Resistenz

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

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin, Agomelatin). 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). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert.

Methotrexat

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

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

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

Information über sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält 19,6 mg Benzylalkohol in jeder Flasche, was 19,6 mg/100 ml entspricht. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerer Nebenwirkungen einschließlich Atemproblemen (dem sogenannten "Gasping-Syndrom") bei Kleinkindern und Neugeborenen in Verbindung gebracht. Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) sollte Ciproxin 5 % orale Suspension daher nicht länger als eine Woche angewendet werden. Große Mengen von Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig verabreicht werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Saccharose-Belastung

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Ciproxin 5% orale Suspension nicht einnehmen.

Da Ciproxin 5% orale Suspension 1,4 g Saccharose pro 5-ml Messlöffel enthält, muss das in Hinsicht auf die tägliche Aufnahme berücksichtigt werden. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Ciproxin 5% orale Suspension kann schädlich für die Zähne sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ciprofloxacin:

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern

Ciprofloxacin, wie andere Fluorchinolone, sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse-IA- und Klasse-III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Chelatkomplexbildung

Die zeitgleiche Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z.B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb sollte Ciprofloxacin entweder 1-2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach diesen Präparaten eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Antazida vom Typ der H₂-Rezeptorblocker.

Nahrungsmittel und Milchprodukte

Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch sollte die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z.B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter Orangensaft) und Ciprofloxacin vermieden werden, da die Resorption von Ciprofloxacin vermindert werden kann.

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. Die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin wurde nicht beeinflusst.

Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Arzneimitteln, die Omeprazol enthalten, führt zu einer geringfügigen Reduktion von 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 potenziertes hypotensives und sedatives Effekt verbunden.

Methotrexat

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

Theophyllin

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

Andere Xanthin-Derivate

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

Phenytoin

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

Ciclosporin

Ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration wurde beobachtet, wenn Ciprofloxacin und Ciclosporin-haltige Arzneimittel gleichzeitig verabreicht wurden. Daher ist es notwendig, die Serumkreatinin-Konzentrationen bei diesen Patienten häufig (zweimal pro Woche) zu kontrollieren.

Vitamin-K-Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonist 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 häufige INR-Überwachung ist bei Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon oder Fluindion) behandelt werden, während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin anzuraten.

Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP450 1A2-Isoenzym, wie z. B. Fluvoxamin, einen Anstieg der AUC und der C_{\max} von Duloxetin zur Folge haben kann. Obwohl keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, können ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Gabe 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_{\max} von Ropinirol um 60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung und entsprechender Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Lidocain

Es wurde an gesunden Probanden gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Lidocain-haltigen Arzneimitteln mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die Clearance von intravenösem Lidocain um 22 % verringert. Obwohl die Lidocain-Behandlung gut vertragen wurde, kann bei gleichzeitiger Gabe eine mögliche Wechselwirkung mit Ciprofloxacin verbunden mit Nebenwirkungen 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-Desmethylclozapin 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_{\max} und die AUC von Sildenafil wurden bei gesunden Probanden nach einer oralen Dosis von 50 mg, die gleichzeitig mit 500 mg Ciprofloxacin gegeben wurde, etwa um das Zweifache erhöht. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben wird, und Risiken und Nutzen sollten sorgfältig abgewogen werden.

Agomelatin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin, ein starker Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym, den Metabolismus von Agomelatin deutlich hemmt, und es dabei zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Exposition kommt. Obwohl hinsichtlich einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor von CYP450 1A2, keine klinischen Studien verfügbar sind, können ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Anwendung erwartet werden (siehe 'Cytochrom P450' in Abschnitt 4.4).

Zolpidem

Eine gemeinsame Verabreichung mit Ciprofloxacin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen; eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Außerdem enthält dieses Arzneimittel Benzylalkohol, der sich im Organismus anreichern und beim Fötus Toxizität verursachen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird daher nicht empfohlen, Ciproxin 5 % orale Suspension während der Schwangerschaft anzuwenden.

Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Für das gestillte Kind kann wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden, das auf tierexperimentellen Daten beruht, und weil dieses Arzneimittel auch Benzylalkohol enthält, der sich anreichern kann, ein Risiko nicht ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Ciproxin 5 % orale Suspension in der Stillzeit wird daher nicht empfohlen.

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.

Systemorgan- klasse	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)
--------------------------------	--------------------------------------	--	--	--------------------------------	--

Systemorgan- klasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Super- infektionen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombo- zytopenie Thrombo- zythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebens- bedrohlich) Knochenmark- depression (lebens- bedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Allergisches Ödem / Angioödem	Anaphylak-tische Reaktion Anaphylak- tischer Schock (lebensbedroh- lich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrank- heitsähnliche Reaktion	
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		verminderter Appetit	Hyperglykämie Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen *		Psychomoto- rische Hyperaktivität / Agitiertheit	Verwirrtheit und Des-orientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/- überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/- überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4)	Manie, einschl. Hypomanie

Systemorgan- klasse	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 Nervensystems *		Kopfschmerz Schwindel Schlafstörungen Geschmacks- störungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus, siehe Abschnitt 4.4) Vertigo	Migräne Koordinations- störung Gangstörung Störungen des Geruchsnervs Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkran- kungen*			Sehstörungen (z. B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Hörverlust / beeinträchtigt Hörvermögen		
Herzerkran- kungen**			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes (überwiegend bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT- Verlängerung berichtet), QT- Intervall verlängert im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9),
Gefäßerkran- kungen**			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts	Übelkeit Diarrhö	Erbrechen Gastrointesti- nale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Blähungen	Antibiotika- assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	

Systemorgan- klasse	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)
Leber- und Gallenerkran- kungen		Anstieg der Transaminasen Bilirubinanstieg	Leberfunktions- störung Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebens- bedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes		Hautausschlag Juckreiz Urtikaria	Photosensibili- sierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson Syndrom (potenziell lebensbedroh- lich) Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedroh- lich)	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittel- nebenwirkungen mit Eosinophilie und Systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*		Schmerzen der Skelett- muskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rücken- schmerzen, Brust- schmerzen) Gelenk- schmerzen	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskel- spannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimme- rung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktions störung	Nierenversagen Hämaturie Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4) Tubulointersti- tielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort*		Asthenie Fieber	Ödem Schwitzen (übermäßige Schweiß- bildung)		

Systemorgan- klasse	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)
Untersu- chungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International Normalised Ratio erhöht (bei Patienten, die mit Vitamin-K- Antagonisten behandelt werden)

*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die oben erwähnte Inzidenz von Arthropathien (Arthralgie, Arthritis) 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 Wien
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

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: Schwindel, 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. Magenentleerung und anschließende Gabe von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Calcium- oder Magnesium-haltige Antazida können theoretisch die Resorption von Ciprofloxacin bei einer Überdosis vermindern.

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

Im Fall einer Überdosis sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund der Möglichkeit einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone, ATC-Code: J01MA02

Wirkungsmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 kodierten 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 ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 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 > 0,03 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

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

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

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

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> * <i>Shigella spp.</i> * <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe von Einzeldosen von 250 mg, 500 mg und 750 mg Ciprofloxacin Tabletten vorwiegend aus dem Dünndarm rasch und weitgehend resorbiert und erreicht nach 1-2 Stunden maximale Konzentrationen im Serum.

Einzeldosen von 100-750 mg ergaben dosisabhängige Maximalkonzentrationen im Serum (C_{max}) zwischen 0,56 und 3,7 mg/l. Die Serumkonzentrationen steigen proportional mit Dosen bis zu 1000 mg an.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt circa 70-80 %.

Es ist gezeigt worden, dass eine orale Dosis von 500 mg alle 12 Stunden zu einer Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) führt, die derjenigen nach einer intravenösen Infusion von 400 mg Ciprofloxacin über 60 Minuten alle 12 Stunden entspricht.

Die Pharmakokinetik von Ciprofloxacin 250 mg/5 ml und 500 mg/5 ml Suspension ist mit der der Tablettenformulierung gleich.

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.

Biotransformation

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten gefunden worden, die identifiziert wurden als: Desethylciprofloxacin (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. Die Serumeliminationshalbwertszeit von Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt ca. 4-7 Stunden.

	Ausscheidung von Ciprofloxacin (in % der Dosis)	
	Orale Anwendung	
	Urin	Faeces
Ciprofloxacin	44,7	25,0
Metaboliten (M1-M4)	11,3	7,5

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.

Kinder und Jugendliche

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 betragen 17,4 mg*h/l (Bereich 11,8-32,0 mg*h/l) und 16,5 mg*h/l (Bereich 11,0-23,8 mg*h/l).

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, kanzerogenen Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Ciprofloxacin ist wie viele andere Chinolone bei Tieren in klinisch relevanten Expositionsspiegeln phototoxisch. Daten zur Photomutagenität/Photokanzerogenität zeigen eine schwach photomutagene oder photokanzerogene Wirkung von Ciprofloxacin *in vitro* und in Tierversuchen. Diese Wirkung war mit der anderer Gyrasehemmer vergleichbar.

Gelenkverträglichkeit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Granulat

Hypromellose,
Magnesiumstearat,
Polyacrylat-Dispersion 30%,
Polysorbat 20,
Povidon.

Lösungsmittel

Sojalecithin,
mittelkettige Triglyceride,
Erdbeeraroma (enthält Benzylalkohol),
Saccharose,
Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Der gebrauchsfertigen Ciprofloxacin Suspension darf nichts mehr hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit der verpackten Ware:

2 Jahre

Haltbarkeit der gebrauchsfertigen Suspension:

14 Tage

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Granulat:

Nicht über 25°C lagern.

Lösungsmittel:

Nicht über 25°C lagern. Nicht einfrieren. Keine kopfstehende Lagerung.

Gelegentlich wird eine leichte, gelbe Schicht auf der Oberfläche des Zuckers in der Suspension beobachtet. Dies hat keinen Einfluss auf die pharmazeutische Qualität des Produkts.

Die gebrauchsfertige Suspension unter Verwendung der einzelnen Komponenten ist nur für 14 Tage stabil, sowohl bei Aufbewahrung bei Raumtemperaturen bis 30°C als auch im Kühlschrank (2°C-8°C). Danach ist die gebrauchsfertige Suspension nicht mehr zu verwenden. Die gebrauchsfertige Suspension nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für das Granulat

30 ml braune Glasflasche, Typ 3 mit weiß-opakem PP/PE-Schraubverschluss (kindergesichert).

Für das Lösungsmittel

150 ml weiße HDPE-Flasche mit kinder- und entnahmegesichertem PP-Schraubverschluss.

Für den Messlöffel

Blauer 5 ml Messlöffel (PE).

Packungsgrößen

Packung mit einer braunen Glasflasche mit 7,95 g Granulat und einer weißen HDPE-Flasche mit 93 ml Lösungsmittel. In der Packung befindet sich ein blauer Kunststoffmesslöffel.

Packung mit 2 braunen Glasflaschen mit je 7,95 g Granulat und 2 weißen HDPE-Flaschen mit je 93 ml Lösungsmittel. In der Packung befinden sich 2 blaue Kunststoffmesslöffel.

Packung mit 5 braunen Glasflaschen mit je 7,95 g Granulat und 5 weißen HDPE-Flaschen mit je 93 ml Lösungsmittel. In der Packung befinden sich 5 blaue Kunststoffmesslöffel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

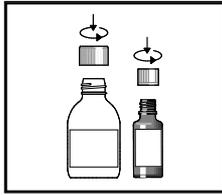
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die kleine braune Flasche enthält den Wirkstoff als Granulat, die große weiße Flasche enthält das Lösungsmittel zur Suspendierung.

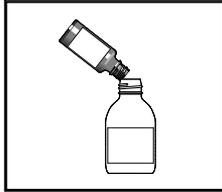


Herstellung

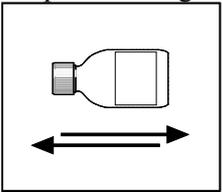
1. Beide Flaschen öffnen. Kindergesicherter Verschluss: Gemäß den Anweisungen auf dem Deckel während des Drehens nach links herunterdrücken.



2. Den Inhalt der braunen Flasche (Granulat) vollständig zu dem Lösungsmittel in der großen weißen Flasche geben. Kein Wasser in die Suspension geben!



3. Die große weiße Flasche gemäß den Anweisungen auf dem Deckel wieder richtig verschließen und ungefähr 15 Sekunden gut schütteln. Die korrekte Mischung ist jetzt vorbereitet; die Suspension ist gebrauchsfertig.



Einnahme der gebrauchsfertigen Suspension

Die verschriebene Suspensionsmenge mit dem Messlöffel einnehmen. Das Granulat in der Suspension nicht zerbeißen, sondern einfach schlucken. Danach kann ein Schluck Wasser getrunken werden. Nach dem Gebrauch die Flasche gemäß den Anweisungen auf dem Deckel wieder richtig verschließen. Die gebrauchsfertige Suspension ist 14 nur Tage haltbar, wenn sie in einem Kühlschrank (2°C-8°C) oder bei Raumtemperatur unter 30°C gelagert wird. Nach beendeter Behandlung sollte sie nicht wiederverwendet werden. **Vor jedem Gebrauch ungefähr 15 Sekunden gut schütteln.**

Der Messlöffel mit der Markierung $\frac{1}{2}$ entspricht 2,6 ml, die 2,5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten, und der Markierung $\frac{1}{1}$ entspricht 5,2 ml, die 5,0 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten. Der Messlöffel mit Maßeinteilung muss für die Abmessung der erforderlichen verschriebenen Menge Ciproxin 5% orale Suspension benutzt werden.

Nach dem Gebrauch sollte der Messlöffel unter fließendem Wasser mit Spülmittel gereinigt, mit Wasser gespült und anschließend mit einem sauberen Papiertuch gründlich getrocknet werden. Der Löffel sollte gemeinsam mit der Flasche im Faltkarton aufbewahrt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6-10
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-22880

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.01.1999/14.11.2012

10. STAND DER INFORMATION

04/2022

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.