

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ciprofloxacin Hikma 2 mg/ml Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

100 ml Glasflasche:

1 ml Infusionslösung enthält:

Ciprofloxacinlactat, entsprechend 2 mg Ciprofloxacin.

Jede Durchstechflasche mit 100 ml enthält 200 mg Ciprofloxacin.

200 ml Plastikbeutel:

1 ml Infusionslösung enthält:

Ciprofloxacinlactat, entsprechend 2 mg Ciprofloxacin.

Jeder Plastikbeutel mit 200 ml enthält 400 mg Ciprofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 15.4 mmol (354 mg) Natrium pro 100 ml Infusionslösung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung

Klare, farblose bis hellgelbe Lösung.

pH-Wert der Lösung: 3,9-4,5

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin Hikma 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.

Erwachsene

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien

- Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).
Bei Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung sollte Ciprofloxacin Hikma 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
- Akute Pyelonephritis
- Bakterielle Prostatitis
- Genitaltraktinfektionen
 - Infektionen des Genitaltraktes-Epididymo-orchitis einschließlich Fällen durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*
 - Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*
- Infektionen des Gastrointestinaltraktes (z.B. Reisediarrhö)
- Intra-abdominale Infektionen
- Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen/ komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Inhalation von Milzbrandregern (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist.

Kinder und Jugendliche

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbrandregern (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).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

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

Die Behandlung von Infekten durch bestimmte Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* oder *Staphylokokken*) erfordern gegebenenfalls höhere Ciprofloxacindosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z.B. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intra-abdominale 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	Gesamtbehandlungs-dauer (einschließlich schnellstmöglichen Wechsels auf orale Behandlung)
Infektionen der unteren Atemwege		400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 14 Tage
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	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
Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.)	Akute Pyelonephritis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	7 bis 21 Tage, es kann unter einigen bestimmten Umständen über 21 Tage hinaus verlängert werden (wie Abszesse)
	Bakterielle Prostatitis	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	2 bis 4 Wochen (akut)

Infektionen des Genitaltraktes	Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens;	400 mg 2-mal täglich bis 400 mg 3-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinaltraktes und intra-abdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <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	200 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
Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen/ komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen		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 von neutropenischen Patienten mit Fieber. 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	Gesamtbehandlungsduer (einschließlich schnellstmöglichen Wechsels auf orale Behandlung)
Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose	10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute 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 Milzbranderreger – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die parenteral behandelt werden müssen. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 15 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition
Andere schwere Infektionen	10 mg/kg Körpergewicht 3-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 400 mg	Entsprechend der Art der Infektionen

Ältere Patienten

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

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]	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 Hikma muss vor der Anwendung visuell geprüft werden. Eine trübe Infusionslösung darf nicht verwendet werden.

Ciprofloxacin sollte als intravenöse Infusion verabreicht werden. Bei Kindern beträgt die Infusionsdauer 60 Minuten.

Bei Erwachsenen beträgt die Infusionsdauer 60 Minuten bei 400 mg Ciprofloxacin Hikma und 30 Minuten bei 200 mg Ciprofloxacin Hikma. Die langsame Infusion in eine große Vene reduziert mögliche Beschwerden des Patienten und vermindert das Risiko venöser Irritationen.

Die Infusionslösung kann entweder direkt oder nach vorherigem Mischen mit anderen kompatiblen Infusionslösungen infundiert werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der 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

Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Deshalb sollte bei

Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens 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-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie 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.

Intra-abdominale Infektionen

Zur Behandlung von postoperativen intra-abdominalen 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).

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.

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 Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis

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.

Tendinitis und Sehnenruptur

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. 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.

Myasthenia gravis

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 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). 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. Bei Auftreten solcher Fälle ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

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).

Herzerkrankungen

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

- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z.B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- Herzerkrankung (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 auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

In epidemiologischen Studien wird insbesondere bei älteren Menschen 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.

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei 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 nahezu unverändert über die Niere ausgeschieden wird, muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, angepasst werden, um ein Ansteigen der Nebenwirkungen aufgrund der Ciprofloxacinanreicherung 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, Duloxetine, Agomelatin). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher sollten Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Methotrexat

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

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

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

Reaktionen an der Einstichstelle

Bei der intravenösen Anwendung von Ciprofloxacin wurde über venöse Irritationen berichtet. Diese Reaktionen treten häufiger auf, wenn die Infusionsdauer 30 Minuten oder weniger beträgt. Sie können sich als lokale Hautreaktionen äußern, die sich nach Beendigung der Infusion rasch zurückbilden.

Eine erneute intravenöse Anwendung ist nur dann kontraindiziert, wenn die Reaktionen wieder auftreten oder sich verschlechtern.

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 (siehe Abschnitt 2 „Natriumchloridgehalt“).

Augenerkrankungen

Wenn das Sehen beeinträchtigt ist oder andere Effekte das Auge beeinflussen, ist sofort ein Augenarzt aufzusuchen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ciprofloxacin:

Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern

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

Probenecid

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

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

Bei der zeitgleichen Gabe von Ciprofloxacin und Ciclosporin wurde ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration beobachtet. Aus diesem Grund ist bei diesen

Patienten eine engmaschige Kontrolle des Serumkreatininwertes erforderlich (2 x wöchentlich).

Vitamin K Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Vitamin K Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß der durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist. Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten mit Vitamin K Antagonisten (z.B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocumon oder Fluidion) während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Einnahme von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP450 Isoenzym 1A2, wie z.Bsp. Fluvoxamin, zu einer Erhöhung der Werte für C_{max} und der AUC für Duloxetin führen kann. Obwohl noch keine klinischen Daten über eine mögliche Interaktion zwischen Ciprofloxacin und Duloxetin vorliegen, könnte eine solche bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Duloxetin auftreten (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

Ciprofloxacin reduziert in gesunden Probanden die Elimination von i.v. verabreichten Lidocain (einem weiteren mässigen Inhibitor von CYP450 1A2) um 22%. Obwohl die Verabreichung von Lidocain gut vertragen wurde, kann eine Interaktion mit Ciprofloxacin bei gleichzeitiger Gabe mit entsprechenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht ausgeschlossen 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-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

In 12 gesunden Personen war die C_{max} und die AUC von Sildenafil nach Gabe einer oralen Dosis von 50 mg zusammen mit 500 mg Ciprofloxacin etwa 2-fach erhöht. Deshalb sollte Ciprofloxacin nur mit Vorsicht gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben werden und der möglichen Nutzen gegenüber den Risiken abgewogen werden.

Agomelatin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin, als starker Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, den Metabolismus von Agomelatin deutlich hemmt, was einen Anstieg der Agomelatin-Exposition um das 60-fache zur Folge hat. Obwohl keine klinischen Daten für eine mögliche Interaktion mit Ciprofloxacin, einem moderaten CYP450 1A2-Inhibitor, zur

Verfügung stehen, können nach gleichzeitiger Verabreichung vergleichbare Effekte erwartet werden (siehe "Cytochrome P450" im Abschnitt 4.4).

Zolpidem

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

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

Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen.

Daher kann 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, Erbrechen, vorübergehender Transaminasenanstieg, Hautausschlag und Reaktionen an Injektions- sowie Infusionsstellen. Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing Überwachung von Ciprofloxacin Hikma (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 klassen gemäß	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Sehr selten ($< 1/10.000$)	Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht
--	--	---	--	--	--

					abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Superinfektionen.			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie.	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytämie.	Hämolytische, Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich).	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem / Angioödem.	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrankheitsähnliche Reaktion.	
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Hyperglykämie. Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*		Psychomotorische Hyperaktivität / Agitiertheit.	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Alpträume, Depressionen (möglicherweise bis zu Suizidgedanken oder Suizidversuchen und Suiziden; siehe	Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis zu Suizidgedanken oder Suizidversuchen und Suiziden) (siehe Abschnitt 4.4).	Manie, Hypomanie

			Abschnitt 4.4), Halluzinationen.		
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerzen, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmackstörungen.	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Zittern, Krampfanfälle (incl. Status Epilepticus, siehe Abschnitt 4.4), Schwindel.	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchsnerve, Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri.	Periphere, Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4).
Augenerkrankungen*			Sehstörungen (z.B. Doppeltsehen)	Störungen beim Farbensehen.	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Hörverlust / beeinträchtigt es, Hörvermögen.		
Herzkrankungen**			Tachykardie.		Ventrikuläre Arrhythmien, Torsades de pointes. (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT- Verlängerung) , EKG QT- Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen**			Vasodilatation , Hypotonie, Synkope.	Vaskulitis.	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände).		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö.	Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale, Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen.	Antibiotika- assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang)	Pankreatitis.	

			(siehe Abschnitt 4.4)		
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Transaminasen, Bilirubinanstieg.	Leberfunktionsstörung, Gallenstauung, Hepatitis.	Leberzellnekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebensbedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautauschlag, 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), DRESS
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen), Gelenkschmerzen.	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).	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung.	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden	Reaktionen an Injektions- sowie Infusionsstelle	Asthenie, Fieber.	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		

den am Verabreichungsort*	n (nur bei intravenöser Applikation)		g).		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen, Phosphatase- im Blut.	Amylaseanstieg.		Erhöhte INR (international normalized ratio) (in Patienten nach Behandlung mit Vitamin K Antagonisten)

*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 und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depressionen und Selbstmordgedanken), eingeschränktes Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen 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).

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

Häufig	Erbrechen, vorübergehender Anstieg der Transaminasen, Hautausschlag
Gelegentlich	Thrombozytopenie, Thrombozythämie, 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

Kinder und Jugendliche

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

4.9 Überdosierung

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

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

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 enthaltende Antiazidums können theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin im Falle einer Überdosierung vermindern. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10%) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone,

ATC-Code: J01MA02

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 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>Pseudomonasspp.</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 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 und 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

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

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

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

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

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (♦) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (♦) <i>Mycoplasma hominis</i> (♦) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (♦)
ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (♦) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> ** <i>Campylobacter</i> spp.** <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Actinomyces</i>

<i>Enteroccus 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 urealitycum</i>
* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen. + Resistenzrate $\geq 50\%$ in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten. (♦) Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen. (1) In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von <i>Bacillus anthracis</i> Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf <i>in vitro</i> Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbrandernregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen. (2) Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50% unter allen <i>Staphylokokken</i> 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.

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.

Ausscheidung von Ciprofloxacin (in % der Dosis)		
	Intravenösen Anwendung	
	Urin	Faeces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliten (M ₁ – M ₄)	9,5	2,6

Die renale Clearance liegt zwischen 180-300 ml/kg/h, und die Gesamtkörper-Clearance beträgt 480-600 ml/kg/h. Ciprofloxacin wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert. Eine erheblich eingeschränkte Nierenfunktion führt zu erhöhten Halbwertszeiten von bis zu 12 Stunden.

Die nicht-renale Clearance von Ciprofloxacin erfolgt hauptsächlich durch aktive transintestinale Sekretion und Metabolismus. Über die Galle wird 1% der Dosis ausgeschieden. Ciprofloxacin ist in der Galle in hohen Konzentrationen vorhanden.

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

Gelenkverträglichkeit:

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Milchsäure (E 270)

Natriumchlorid

Salzsäure (E 507) zur pH-Korrektur

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, mit Ausnahme der in Abschnitt 6.6 erwähnten Arzneimittel.

Die Infusionslösungen sind - sofern die Kompatibilität mit anderen Lösungen/Arzneimitteln nicht erwiesen ist - grundsätzlich getrennt zu applizieren. Optische Zeichen der Inkompatibilität sind z.B. Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

Inkompatibilität besteht zu allen Infusionslösungen/Arzneimitteln, die beim pH-Wert der Lösungen physikalisch oder chemisch instabil sind (z.B. Penicilline, Heparin-Lösungen), insbesondere bei Kombination mit alkalisch eingestellten Lösungen (pH-Wert der Ciprofloxacin Lösungen: 3,9 - 4,5).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Glasflasche: 3 Jahre

Plastikbeutel: 2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht im Kühlschrank aufbewahren oder einfrieren.

Die Durchstechflasche/Plastikbeutel bis zum Zeitpunkt der Anwendung im Umkarton/Aluminiumbeutel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche:

Durchstechflasche aus klarem Typ I oder II Glas, die mit einem Bromobutyl- oder Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss versehen ist.

Packungsgrößen: 100 ml Durchstechflasche (200 mg Ciprofloxacin) in Packungen mit 1, 5 und 10 Durchstechflasche(n).

Plastikbeutel:

Polypropylen Infusionsbeutel mit einem Spike-Anschluss.

Packungsgrößen: 200 ml Infusionsbeutel (400 mg Ciprofloxacin) in Packungen mit 1 oder 10 Infusionsbeuteln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung ist vor der Verabreichung visuell zu überprüfen, und es sollten nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Die Infusion enthält keine Konservierungsmittel. Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen und Infusionsflaschen und/oder -beutel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Ciprofloxacin Hikma ist kompatibel mit physiologischer Kochsalzlösung, Ringer-Lösung, Ringer-Laktatlösung, 50 mg/ml (5 %) oder 100 mg/ml (10 %) Glucose-Lösung und 50 mg/ml (5 %) Glucose-Lösung mit 2,25 mg/ml (0,225 %) oder 4,5 mg/ml (0,45 %) Natriumchlorid-Lösung und 10 % Fructose-Lösung. Die Kompatibilität mit diesen Lösungen wurde für Ciprofloxacin-Konzentrationen von 1 mg/ml nachgewiesen. Die chemische und physikalische Stabilität bei der Anwendung wurden unmittelbar nach Zubereitung der Lösung, nach 24 Stunden bei 2-8°C und nach 24 Stunden bei Raumtemperatur nachgewiesen. Sofern keine Kompatibilität nachgewiesen wurde, sollte die Infusionslösung stets getrennt verabreicht werden.

Die verdünnte Lösung ist vor der Verabreichung auf sichtbare Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Handhabung der Glasflaschen:

Ciprofloxacin 2 mg/ml kann mit jeder in der obigen Liste genannten Infusionslösung über eine geeignete Kanüle entweder direkt oder verdünnt infundiert werden.

Handhabung der Plastikbeutel:

Der Beutel darf vor der Verabreichung nicht aus der Außenverpackung entnommen werden. Die Außenverpackung ist eine Feuchtigkeitssperre. Der Innenbeutel bewahrt die Sterilität des Produkts.

Zum Öffnen die Außenverpackung an der Unterseite an der Einkerbung auftrennen und das Lösungsbehältnis entnehmen. Es kann eine geringe Trübung des Plastikmaterials aufgrund von Feuchtigkeitsabsorption während des Sterilisationsverfahrens zu beobachten sein. Dies ist normal und beeinträchtigt weder die Qualität noch die Sicherheit der Lösung. Die Trübung kann allmählich wieder nachlassen. Nach Entfernen der Außenverpackung ist der Innenbeutel durch festes Drücken auf kleinste undichte Stellen zu überprüfen. Falls undichte Stellen festgestellt werden, ist die Lösung zu verwerfen, da die Sterilität beeinträchtigt sein kann.

VORSICHT: Verwenden Sie keine Plastikbehältnisse in Reihenverbindungen. Eine solche Verwendung könnte in Folge restlicher Luft, die aus dem Primärbehältnis abgezogen wird, bevor die Verabreichung der Flüssigkeit aus dem Sekundärbehältnis beendet ist, zu Luftembolien führen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

7. Inhaber der Zulassung

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó 8, 8A e 8B – Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

Mitvertrieb:
Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Str. 13
82152 Martinsried
Deutschland

8. Zulassungsnummer(n)

1-26645

9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. März 2012

10. Stand der Information

12.2024

11. Verkaufsabgrenzung

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.