



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciprobay® Saft 5 %, 250 mg/5 ml, Granulat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

## 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, Sucrose.

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

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

Ciprobay Saft 5 % 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
  - Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Bei Exazerbation einer COPD sollte Ci-

probay Saft 5 % 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 Ciprobay Saft 5 % 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 -Zervicitis durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursacht
  - Epididymoorchitis, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
  - Entzündliche Erkrankungen des Beckens (PID), 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 Milzbrandernregern (post-expositionelle 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 Milzbrandernregern (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

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

Die Behandlung sollte nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder 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 Ciprofloxacinindosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z. B. entzündlicher Erkrankung des Beckens (PID), intraabdominale Infektionen, Infektionen neutropenischer Patienten und Infektionen der Knochen und Gelenke) erfordern unter Umständen, je nach Erreger, die zusätzliche Verabreichung weiterer antimikrobieller Substanzen.

Siehe Tabellen unten und auf Seite 2 und 3

#### Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehandlungsdauer (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 eitrige 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

Fortsetzung auf Seite 2



Fortsetzung Tabelle

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen der oberen Atemwege	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
Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte 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 Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	7 Tage
	Komplizierte Pyelonephritis	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 Behandlungsdauer über 21 Tage hinaus möglich
	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 verursacht durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg als Einzeldosis	10 ml als Einzeldosis (dies entspricht zwei 5-ml Messlöffel als Einzeldosis)	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle	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 Gastrointestinaltrakts 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	500 mg 2-mal täglich	10 ml 2-mal täglich (zwei 5-ml Messlöffel 2-mal täglich)	1 Tag
	Durch <i>Shigella 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
	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, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist. 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	

Fortsetzung auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Tagesdosis in ml (Anzahl der 5-ml Messlöffel)	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
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)
Inhalation von Milzbranderregeren – 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 siehe nachstehende 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, maximal 15 ml bei jeder der 2-mal täglichen Gaben der 250 mg/5 ml 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, maximal 15 ml bei jeder der 2-mal täglichen Gaben der 250 mg/5 ml Suspension.	10 bis 21 Tage
Inhalation von Milzbranderregeren – 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, maximal 10 ml bei jeder der 2-mal täglichen Gaben der 250 mg/5 ml 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 maximal 15 ml bei jeder der 2-mal täglichen Gaben der 250 mg/5 ml Suspension.	Entsprechend der Art der Infektionen

**Tabelle A: 250 mg/5 ml orale Suspension – praktische Hinweise zur Anzahl der 2-mal täglich (alle 12 Stunden) zu verabreichenden Messlöffel**

250 mg/5 ml orale Suspension		
½ Messlöffel = 125 mg; 1 Messlöffel = 250 mg; 1 Messlöffel + ½ Messlöffel = 375 mg; 2 Messlöffel = 500 mg; 2 Messlöffel + ½ Messlöffel = 625 mg; 3 Messlöffel = 750 mg (maximale Dosis)		
Körpergewicht (kg)	Praktische Hinweise für jede der 2-mal täglich zu verabreichenden Gaben von Ciprofloxacin orale Suspension pro empfohlener Dosis in mg/kg Körpergewicht und Anwendungsgebiet wie oben beschrieben	
	10 mg/kg	20 mg/kg
9 – 10 kg	½ Messlöffel	1 Messlöffel*
11 – 15 kg	½ Messlöffel	1 Messlöffel
16 – 20 kg	1 Messlöffel	1 Messlöffel + ½ Messlöffel
21 – 25 kg	1 Messlöffel	2 Messlöffel
26 – 28 kg	1 Messlöffel	2 Messlöffel + ½ Messlöffel
29 – 31 kg	1 Messlöffel + ½ Messlöffel	2 Messlöffel + ½ Messlöffel
32 – 40 kg	1 Messlöffel + ½ Messlöffel	3 Messlöffel
41 – 51 kg	2 Messlöffel	3 Messlöffel
52 – 61 kg	2 Messlöffel + ½ Messlöffel	3 Messlöffel
62 kg und darüber	3 Messlöffel	3 Messlöffel

\* Die Gabe dieser Anzahl von Messlöffeln führt zu einer tatsächlichen Dosis, die mehr als 20 % über der empfohlenen maximalen Dosis pro Körpergewicht liegt



### 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:

Siehe nebenstehende Tabelle

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, sollte diese jederzeit, aber nicht später als 6 Stunden vor der nächsten regulären Dosis eingenommen werden. Wenn weniger als 6 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, sollte die vergessene Dosis nicht eingenommen und die Behandlung wie vorgeschrieben mit der nächsten regulären Dosis fortgesetzt werden. Es sollte keine doppelte Dosis eingenommen werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Die Einnahme auf nüchternen Magen beschleunigt die Aufnahme des Wirkstoffes. Ciprobay Saft 5 % kann während der Mahlzeiten, die Milchprodukte oder mit Mineralstoffen angereicherte Getränke enthalten, eingenommen werden. Jedoch sollte Ciprofloxacin nicht gleichzeitig mit Milchprodukten (z. B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z. B. mit Kalzium angereicherter Orangensaft) verabreicht werden, wenn diese Produkte oder Getränke allein und getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden. Daher sollte Ciprofloxacin Saft 5 % entweder 1–2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken verabreicht werden, wenn diese Produkte und Getränke allein und getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden, wie es für calciumhaltige Arzneimittel empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.5, Absatz Nahrungsmittel und Milchprodukte).

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.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 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.

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	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.

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 fluorochinolonhaltigen 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

Gonorrhöische Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens (PID) können durch Fluorchinolon-resistente Stämme von *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 Fluorchinolon-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 Milzbrandserregern

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

#### Kinder und Jugendliche

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

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den 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. 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 für 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. Bindegewebskrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis), oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen (z.B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellerarteriitis 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**

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

#### **Krampfanfälle**

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. Bei Auftreten von Depressionen, psychiatrischen Reaktionen, suizidalen Gedanken oder Verhaltensweisen 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 Hypo- und Hyperglykämie, 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 vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, sollte die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie im Abschnitt 4.2 be-

schrieben, angepasst werden, um ein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen durch Kumulation 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.

## Informationen über sonstige Bestandteile

### 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 Neugebo-

renen in Verbindung gebracht. Bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) sollte Ciprobay Saft 5 % daher nicht länger als eine Woche angewendet werden. Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

## Sucrose-Belastung

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

Da Ciprobay Saft 5 % 1,4 g Sucrose pro 5-ml Messlöffel enthält, muss das in Hinblick auf die tägliche Aufnahme berücksichtigt werden. Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen. Ciprobay Saft 5 % 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 oder Lanthancarboxylat), 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 H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker.

### Nahrungsmittel und Milchprodukte

Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption von Ciprofloxacin (oral) nur unwesentlich. Daher kann Ciprobay Saft 5 % zu Mahlzeiten eingenommen werden, die Milchprodukte oder mineralstoffangereicherte Getränke enthalten. Die gleichzeitige Einnahme von Ciprobay Saft 5 % mit Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z. B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter Orangensaft) kann jedoch die Resorption von Ciprofloxacin verringern, wenn diese Produkte oder Getränke allein und getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken, die allein und getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden, mit



Ciprobay Saft 5 % sollte daher vermieden werden, und Ciprobay Saft 5 % sollte entweder 1–2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken angewendet werden, wenn diese Produkte und Getränke allein und getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden, wie es für calciumhaltige Arzneimittel empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2).  
Siehe auch den obigen Abschnitt Chelatkomplexbildung.

#### 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 Methotrexatbedingter 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 ver-

minderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

#### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprofloxacin und Ciclosporin wurde ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration beobachtet. Deshalb sollten bei diesen Patienten regelmäßig (2-mal pro Woche) die Serumkreatinin-Konzentrationen kontrolliert werden.

#### 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 Fluideon) 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-Desmethylozapin um 31 %. Es wird zu einer klinischen Überwachung und entsprechender Anpassung der Clozapin-Dosierung während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

#### Sildenafil

Die  $C_{max}$  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

Klinische Studien zeigten, dass Fluvoxamin, ein starker Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, deutlich den Metabolismus von Agomelatin hemmt. Dies führt zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Exposition. Es liegen keine klinischen Daten hinsichtlich der Wechselwirkung mit Ciprofloxacin, einem mäßigen Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, vor. Bei gleichzeitiger Anwendung werden jedoch vergleichbare Effekte erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

#### Zolpidem

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin und Zolpidem kann zu erhöhten Zolpidem-Blutspiegeln führen. Die gleichzeitige Anwendung wird daher 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 anreichert und beim Fötus toxisch wirken kann (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird daher nicht empfohlen, Ciprobay Saft 5 % während der Schwangerschaft anzuwenden.

#### Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden, das auf tierexperimentellen Daten beruht, und weil dieses Arzneimittel auch Benzylalkohol enthält, der sich anreichern kann, ist ein Risiko für das gestillte Kind nicht auszuschließen. Die Anwendung von Ciprobay Saft 5 % 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 Bayer (oral, intravenös und sequentielle Therapie) sind entsprechend der Häufigkeitsgruppen in der Tabelle aufgeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten, die bei oraler und intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

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

Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beein-

trächtigte 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 Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund der Möglichkeit einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Mykotische Superinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem/Angioödem	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4), serumkrankheitsähnliche Reaktion	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Verminderter Appetit	Hyperglykämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Psychiatrische Erkrankungen*</b>		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Alpträume, Depressionen (die möglicherweise zu Suizidgedanken/-überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid führen können) (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (die möglicherweise zu Suizidgedanken/-überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid führen können) (siehe Abschnitt 4.4)	Manie, einschließlich Hypomanie
<b>Erkrankungen des Nervensystems*</b>		Kopfschmerz, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus, siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchsnervs, Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen*</b>			Sehstörungen (z. B. Diplopie)	Störungen beim Farbsehen	

Fortsetzung auf Seite 9





Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</b>			Tinnitus, Hörverlust/beeinträchtigt Hörvermögen		
<b>Herzerkrankungen**</b>			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, 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)
<b>Gefäßerkrankungen**</b>			Vasodilatation, Hypotonie, Synkope	Vaskulitis	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Anstieg der Transaminasen, Bilirubinanstieg	Leberfunktionsstörung, Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebensbedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom (potenziell lebensbedrohlich), Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen*</b>		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)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*</b>		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
<b>Untersuchungen</b>		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		Erhöhte INR-Werte (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).



## 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</i> spp.	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l

<i>Haemophilus influenzae</i>	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

<sup>1</sup> *Staphylococcus* spp.-Grenzwerte für Ciprofloxacin beziehen sich auf die Hochdosistherapie.

\* Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte wurden hauptsächlich auf Basis von PK/PD-Daten ermittelt und sind unabhängig von den MHK-Verteilungen bestimmter Spezies. Ihre Anwendung soll sich auf Spezies beschränken, denen kein speziespezifischer 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	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Bacillus anthracis</i> <sup>(1)</sup>	
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <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>	
Anaerobe Mikroorganismen <i>Mobiluncus</i>	
Andere Mikroorganismen <i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>(5)</sup> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>(5)</sup> <i>Mycoplasma hominis</i> <sup>(5)</sup> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>(5)</sup>	
ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN	
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Enterococcus faecalis</i> <sup>(5)</sup> <i>Staphylococcus</i> spp.* <sup>(2)</sup>	

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <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> *
Anaerobe Mikroorganismen <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobe Mikroorganismen Ausgenommen wie oben gelistet
Andere Mikroorganismen <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

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

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

<sup>(1)</sup> In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von *Bacillus anthracis* Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach 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 *in vitro* Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbrandern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.

<sup>(2)</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen Staphylokokken-Erregern und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

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: Desethylenciprofloxacin (M1), Sulfociprofloxacin (M2), Oxociprofloxacin (M3) und Formylciprofloxacin (M4). Die Metaboliten weisen *in vitro* eine antimikrobielle Aktivität auf, die allerdings deutlich niedriger als die der Muttersubstanz ist. Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym bekannt.

#### Elimination

Ciprofloxacin wird im Wesentlichen unverändert sowohl renal als auch in geringerem Umfang fäkal ausgeschieden. 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 Gesamtkörperclearance 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 Mehrfachdosierung (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, zum kanzerogenem Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

#### Gelenkverträglichkeit

Wie andere Gyrasehemmer verursacht Ciprofloxacin bei Jungtieren Schäden an den großen gewichttragenden Gelenken. Das Ausmaß der Knorpelschäden variiert abhängig vom Alter, von der Versuchstierspezies 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 beobachtet wurden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Polysorbat 20,  
Povidon.

#### Lösungsmittel

Sojalecithin,  
Mittelkettige Triglyceride,  
Erdbeeraroma (enthält Benzylalkohol),  
Sucrose,  
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 (kinder-gesichert).

#### Für das Lösungsmittel

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

#### Für den Messlöffel

Blauer 5 ml Messlöffel (PE).

#### Packungsgrößen

Packung **N 1** 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.

Klinikpackung 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.

## 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 Suspension.



### Rekonstitution

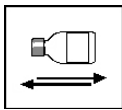
1. Beide Flaschen öffnen. Kindergesicherter Verschluss: Gemäß den Anweisungen auf dem Deckel während des Drehens nach links herunterdrücken.



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 nur 14 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 wieder verwendet werden. **Vor jedem Gebrauch ungefähr 15 Sekunden gut schütteln.**

Der Messlöffel mit der Markierung ½ entspricht 2,6 ml, die 2,5 ml der gebrauchsfertigen Suspension enthalten, und der Markierung 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 Ciprobay Saft 5 % benutzt werden.

Nach Gebrauch sollte der Messlöffel unter fließendem Wasser mit Spülmittel gereinigt, mit Wasser abgespült und anschließend gründlich mit einem sauberen Papiertuch abgetrocknet werden. Der Löffel sollte mit der Flasche Ciprobay Saft 5 % im Umkarton aufbewahrt werden.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Vital GmbH  
D-51368 Leverkusen  
Tel.: (02 14) 30-5 13 48  
Fax: (02 14) 2605-5 16 03  
E-Mail: medical-information@bayer.com

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

36212.00.00

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

Datum der Zulassung 09. Juli 1999

Datum der letzten Zulassungsverlängerung 18. Oktober 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2023

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt