

Deutsche ApothekerZeitung

DAZ Unabhängige pharmazeutische Zeitschrift für Wissenschaft und Praxis

Suchen / Webcode 

ARZNEIMITTELINFORMATION UND -BERATUNG

Ciprofloxacin

1. Handelspräparate

(Auswahl ohne Wertung der pharmazeutischen Qualität) Ciloxan Ciprobay Ciprobay Uro

2. Einordnung

Antibiotikum/Chemotherapeutikum, Chinolon (Gyrasehemmer)

3. Indikationen

3.1

Bei Erwachsenen indiziert bei unkomplizierten und komplizierten Infektionen, die durch Ciprofloxacin-empfindliche, vor allem gramnegative Erreger hervorgerufen werden:

- der Atemwege mit Problemkeimen (Klebsiellen, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Legionella, E.coli)
- im HNO-Bereich, z.B. Otitis media, Sinusitis
- der Augen
- der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege
- der Geschlechtsorgane

- des Bauchraumes
- der Haut und des Weichteilgewebes
- der Knochen und Gelenke
- bei Sepsis
- zur Infektionsprophylaxe
- zur selektiven Darmdekontamination

3.2

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren ist Ciprofloxacin nur indiziert bei akuten, durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachten Infektionsschüben einer zystischen Fibrose, insofern eine orale Therapie ausreichend erscheint.

4. Pharmakologie

4.1 Wirkungsweise

Ciprofloxacin ist ein fluoriertes Aza-Analogon der Gyrasehemmer der 2. Generation. Sein Wirkspektrum umfasst vor allem Bakterien im gramnegativen Bereich, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*, aber auch Bakterien im grampositiven Bereich wie Staphylokokken (nicht Methicillin-resistente) und Streptokokken. Es wirkt bakterizid auf proliferierende Keime.

4.2 Wirkungsmechanismus

Ciprofloxacin hemmt das bakterielle Enzym DNA-Gyrase, eine Topoisomerasell, welche an Replikation, Transkription und Reparatur der Bakterien-DNA beteiligt ist. So kann es nach der Bakterienteilung nicht mehr zur Verdrillung (Supercoiling) der DNA in die stabile Transportform kommen, eine Voraussetzung für die Unterbringung der Chromosomen in der Zellhülle. Infolge der andersartigen chromosomalen Konfiguration der DNA höherer Organismen bleibt die Wirkung der Gyrasehemmer weitgehend auf Bakterien beschränkt. Hinweise existieren, dass auch die in der Ruhephase befindlichen Keime erfasst werden, da angenommen wird, dass Ciprofloxacin über einen zusätzlichen Angriffspunkt im Bakterienstoffwechsel verfügt.

4.3 Antibakterielles Wirkungsspektrum

Angesichts der schnellen Resistenzentwicklung bei Bakterien kann diese Einteilung bezüglich des Wirkungsspektrums fallweise variieren.

- Gute Wirksamkeit: *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus* (Methicillin-sensibel), *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia liquefaciens*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*
- Variable Empfindlichkeit: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* (Gr.A), *Streptococcus* (Gr.B), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, Viridans-Streptokokken, *Alcaligenes* spp., *Flavobacterium meningosepticum*, *Serratia marcescens*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

- Resistenzen werden häufiger gefunden bei: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent), *Nocardia asteroides*, *Bacteroides*.

4.4 Pharmakokinetik

- Resorption: Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe schnell vorwiegend aus dem Duodenum und dem oberen Jejunum resorbiert. Trotz eines First-pass-Effektes beträgt die orale Bioverfügbarkeit 70 bis 80%. Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration bei oraler Applikation: 60 bis 90 min.
- Plasmaproteinbindung: 20 bis 30%
- Metabolismus und Elimination: Ciprofloxacin wird vor allem unverändert renal und über den Darm ausgeschieden, dabei konnten geringe Konzentrationen von vier Metaboliten geringer antibiotischer Aktivität im Plasma nachgewiesen werden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 3 und 5 Stunden, sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung.

4.5 Kinetik in besonderen klinischen Situationen

- Eingeschränkte Nierenfunktion: Bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 31 und 60 ml/min. bzw. einem Serumkreatinin zwischen 1,4 und 1,9 mg/100 ml sollte oral maximal eine Dosis von 1000 mg/Tag oder intravenös maximal eine Dosis von 800 mg/Tag appliziert werden.
- Eingeschränkte Leberfunktion: Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber kann es zu einem vorübergehenden Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase bis hin zum cholestatischen Ikterus kommen. Anders als bei einer Niereninsuffizienz ist wegen der vorübergehenden Natur der Symptome eine Dosisanpassung nicht notwendig.

5. Vorsichtsmaßnahmen

Gyrasehemmer stehen nicht im Verdacht, teratogen, kanzerogen oder embryotoxisch zu sein. Diese Befunde beruhen jedoch nur auf Ergebnissen aus Tierversuchen, und es besteht bislang keine Erfahrung über die Sicherheit der Anwendung bei Schwangeren und Stillenden. Gelenkknorpelschäden beim noch nicht erwachsenen Organismus wurden im Tierversuch beobachtet.

5.1 Schwangerschaft und Stillzeit

Da keine entsprechenden Erfahrungen beim Menschen vorliegen und wegen der im Tierversuch beobachteten Gelenkknorpelschäden sollte Ciprofloxacin während der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach strenger Indikationsstellung angewendet werden. Oral verabreichtes Ciprofloxacin tritt in die Muttermilch über.

5.2 Kontraindikationen

- Ciprofloxacin-Überempfindlichkeit
- Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen
- Zerebrale Schäden und Anfallsleiden
- Schwangerschaft (sehr strenge Indikationsstellung)
- Stillzeit (sehr strenge Indikationsstellung)
- Neugeborenenalter, Kinder und Jugendliche im Wachstumsalter (Gefahr der Störung der Knorpelbildung)

5.3 Wechselwirkungen

Da Fluorchinolone über das Cytochrom CYP3A4 in der Leber biotransformiert werden, kann die Kombination von Ciprofloxacin mit anderen Medikationen metabolische Interaktionen bewirken. Einerseits kann die Wirkung von Ciprofloxacin verstärkt oder abgeschwächt werden. Andererseits kann die Interaktion die Wirkung des Kombinationspartners verändern.

Metabolische Interaktionen

- Die zeitgleiche Einnahme von Ciprofloxacin und Theophyllin kann zu einem unerwünschten Anstieg der Theophyllin-Konzentration im Serum führen.
- Die zeitgleiche Einnahme von Ciprofloxacin und Warfarin kann die Wirkung von Warfarin verstärken.
- Bei gleichzeitiger Einnahme von Ciprofloxacin und Glibenclamid kann die Wirkung von Glibenclamid zunehmen (Hypoglykämie).
- Die gleichzeitige Einnahme von Ciprofloxacin und Mexiletin kann zu erhöhten Mexiletin-Konzentrationen führen.

- Die gleichzeitige Einnahme von Ciprofloxacin und Diazepam bedingt eine verminderte Diazepam-Clearance und eine verlängerte Halbwertszeit.
- Resorption von Ciprofloxacin: Metoclopramid beschleunigt die Resorption von Ciprofloxacin, sodass schnell maximale Plasmakonzentrationen von Ciprofloxacin erreicht werden.
- Elimination von Ciprofloxacin: Probenecid kann die renale Elimination von Ciprofloxacin vermindern und damit die Ciprofloxacin-Serumkonzentration erhöhen.
- Andere Interaktionen: Die Kombination von sehr hohen Dosen von Ciprofloxacin und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika (nicht aber Acetylsalicylsäure) verstärkt die Krampfbereitschaft.
- Pharmakodynamik von Ciprofloxacin: Die zeitgleiche Einnahme von Ciprofloxacin und Ciclosporin kann zum Anstieg der Serumkreatininkonzentration führen.

5.4 Kontrolluntersuchungen

Eine Überwachung der Theophyllin-Serumkonzentration wird bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprofloxacin und Theophyllin empfohlen.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich:

- Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit
 - ZNS: Schwindel, Kopfschmerz, Müdigkeit, Erregtheit, Zittern
 - Überempfindlichkeitsreaktionen: Hautreaktionen, z.B. Hautausschläge, Juckreiz; Arzneimittelfieber
 - Herz und Kreislauf: Tachykardien
 - Bewegungsapparat: Gelenkschmerz und -schwellung
 - Blut und Blutbestandteile: Eosinophilie, Leukozytopenie, Granulozytopenie, Anämie, Thrombozytopenie
- Selten:
- Gastrointestinaltrakt: pseudomembranöse Kolitis

- ZNS: Schlaflosigkeit, Krampfanfälle, Gangunsicherheit, Angstzustände, Depression, psychotische Reaktionen, Halluzinationen
- Sinnesorgane: Geschmacks- und Geruchsstörungen, Sehstörungen, Ohrensausen, Schwerhörigkeit
- Überempfindlichkeitsreaktionen: Vaskulitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom, Hepatitis, interstitielle Nephritis, Leberausfall, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
- Herz und Kreislauf: periphere Ödeme, Migräne, Ohnmacht, Hitzewallung
- Bewegungsapparat: Tendinitis, Sehnenrisse
- Blut und Blutbestandteile: Leukozytose, Thrombozytose, hämolytische Anämie, Panzytopenie, Agranulozytose, veränderte Prothrombinwerte
- Leber: Vorübergehender Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase bis hin zum cholestatischen Ikterus
- Nieren: Anstieg von Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin im Serum
In Einzelfällen:

- ZNS: Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens
- Sinnesorgane: Photosensitivität
- Nieren: Einschränkung der Nierenfunktion, vorübergehendes Nierenversagen, Kristallurie, Hämaturie

7. Hinweise zur Einnahme

Ciprofloxacin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

8. Dosierung

Erwachsene und Jugendliche über 17 Jahre:

- Bei Atemwegsinfektionen je nach Schweregrad und Art des Erregers: 2 x 250 bis 500 mg Ciprofloxacin oral oder 2 x 200 bis 400 mg Ciprofloxacin intravenös im Abstand von 12 Stunden
- Bei Harnwegsinfektionen je nach Schweregrad der Infektion: 2 x 125 bis 2 x 250-500

mg Ciprofloxacin oral oder 2 x 100 mg bis 2 x 200 mg Ciprofloxacin intravenös im Abstand von 12 Stunden.

- Bei Gonorrhö je nach Schweregrad der Infektion: 2 x 125 mg bis 1 x 250 mg Ciprofloxacin oral oder 100 bis 2 x 100 mg Ciprofloxacin intravenös im Abstand von 12 Stunden.
- Bei Diarrhö: 1 bis 2 x 500 mg Ciprofloxacin oral oder 2 x 200 mg Ciprofloxacin intravenös im Abstand von 12 Stunden.
- Bei schweren lebensbedrohenden Infektionen mit Problemkeimen betragen die Richtdosen: 2 x 750 mg Ciprofloxacin oral oder 3 x 400 mg Ciprofloxacin intravenös. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss eine Dosisanpassung erfolgen, sodass die Dosis je nach Kreatinin-Clearance auf 500 bis 1000 mg Ciprofloxacin/Tag oral oder auf 400 bis 800 mg Ciprofloxacin/Tag intravenös reduziert werden muss.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 17 Jahren beschränkt sich der Einsatz von Ciprofloxacin auf die durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachten akuten Infektionsschübe einer zystischen Fibrose mit einer Richtdosis von 2 x täglich 15 bis 20 mg/kg Ciprofloxacin oral (Maximaldosis 1500 mg/Tag) oder 3 x täglich 10 mg/kg Ciprofloxacin intravenös (Maximaldosis 1200 mg/Tag).

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung und nach der Art des Erregers und sollte mindestens bis drei Tage nach Entfieberung bzw. Verschwinden der klinischen Symptome fortgeführt werden.

9. Aufbewahrung

Da die Infusionslösungen lichtempfindlich sind, sollten die Flaschen nur zum Gebrauch aus der Faltschachtel entnommen werden. Eine Lagerung der Infusionslösungen im Kühlschrank wird nicht empfohlen, da Ausfällungen auftreten können.

10. Therapie bei Überdosierung

Bei Überdosierung wurden Nierenschädigungen beobachtet. Daher muss die Nierenfunktion kontrolliert werden. Um die Resorption von Ciprofloxacin zu vermindern, wird die Einnahme von magnesium- oder calciumhaltigen Antazida empfohlen. Wie bei anderen Gyrasehemmern werden die Ciprofloxacin-Konzentrationen durch Hämo- oder Peritonealdialyse nicht ausreichend reduziert (etwa 10%).

DAZ-Leserservice: Abgabehinweise zum Sammeln

Zu jeder dieser Folgen unserer Reihe "Information und Beratung" erscheint ein "Abgabehinweis" (siehe nebenstehenden Kasten), der versucht, das Wichtigste zur Information und Beratung komprimiert zusammenzufassen, um Sie schnell und übersichtlich über den Arzneistoff zu informieren.

Wir werden jeweils nach vier Folgen dieser Reihe die vier Kästen mit den Abgabehinweisen auf stabilen, perforierten Karton drucken und der DAZ beiheften, sodass Sie diese Hinweise heraustrennen und in einem Karteikasten - für Ihre schnelle Information - aufbewahren können.

Abgabehinweise Ciprofloxacin

- Einnahme: Ciprofloxacin kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.
- Nebenwirkungen: Gelegentlich: Gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Appetitlosigkeit, Blähungen). Bei langanhaltenden Durchfällen und Koliken ist an eine pseudomembranöse Kolitis zu

denken und das Präparat abzusetzen; Zentralnervöse Störungen (Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerz, Erregtheit, Zittern); Überempfindlichkeitsreaktionen.

- Interaktionen: Verzögerung der Ausscheidung von Theophyllin; bei gleichzeitiger Einnahme von Warfarin wird die Blutungszeit verlängert. Gleichzeitige Einnahme von Glibenclamid kann zu Hypoglykämie führen.
- Kontraindikationen: Ciprofloxacin-Überempfindlichkeit; bei schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen besteht Kumulationsgefahr; bei schweren zerebralen Schäden und Anfallsleiden; sehr strenge Indikationsstellung in Schwangerschaft und Stillzeit; im Neugeborenenalter, bei Kindern und Jugendlichen im Wachstumsalter nur bei schweren Infektionen durch *Pseudomonas aeruginosa*, bei schweren Schüben einer cystischen Fibrose.

Diese Abgabehinweise umfassen nur die wichtigsten Informationen zum Arzneistoff und sind nicht vollständig. Vollständige Angaben zu Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikationen finden sich in den Gebrauchsinformationen für Fachkreise. DAZ 2001; Nr. 22, S. 77 DAZ-Arzneimittelinformation und Beratung

Literatur Alghasham, A.A., M.C. Nahata: Clinical use of fluoroquinolones in children. *Ann. Pharmacother.* 34 (3), 347-359 (2000). Callegan, M.C., M.C. Booth, M.S. Gilmore: In vitro pharmacodynamics of ofloxacin and ciprofloxacin against common ocular pathogens. *Cornea* 19 (4), 539-545 (2000). Fluit, A.C., J. Verhoef, F.J. Schmitz:

Antimicrobial resistance in European isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. European SENTRY Participants. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 19 (5), 370-374 (2000). King, D.E., R. Malone, S.H. Lilley: New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am. Fam. Physician.* 61 (9), 2741-2748 (2000). Lomaestro, B.M.: Fluoroquinolone-induced renal failure. *Drug Safety* 22 (6), 479-485 (2000). Lqbal, J., M. Rahman, M.S. Kabir: Ciprofloxacin resistance among community-derived methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains. *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 30 (4), 779-780 (1999). Mutschler, E.: *Arzneimittelwirkungen*, 7.Auflage, Seite 684-687, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1996. O'Donnell, J.A., S.P. Gelone: Fluoroquinolones. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 14 (2), 489-513 (2000). Scholz, H., U. Schwabe: *Taschenbuch der Arzneibehandlung*, 12.Auflage, Seite 507-508, Urban & Fischer Verlag, München/Jena 2000 Singh, U.K., et al.: Ciprofloxacin in children: is arthropathy a limitation. *Indian J. Pediatr.* 67 (5), 386-387 (2000). Wagenlehner, F., et al.: Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *Int. J. Antimicrob. Agents* 15 (3), 207-211, 2000.

DAZ 2001, Nr. 22, S. 77, 27.05.2001