

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Keciflox® 250 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

1 Filmtablette enthält 291,5 mg Ciprofloxacinhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O, entsprechend 250 mg Ciprofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

Weißer oder gelblicher, runder, bikonvexer Filmtablette mit 11 mm Durchmesser mit Bruchkerbe und der Aufschrift „C250“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**4. Klinische Angaben****4.1 Anwendungsgebiete**

Ciprofloxacin ist zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen beachtet werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

**Erwachsene**

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
  - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
  - Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
  - Pneumonie
- Chronische eitrige Otitis media
- Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist

- Harnwegsinfektionen einschließlich Gonokokken-Urethritis durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursacht
- Infektionen des Genitaltraktes
  - Gonokokken-Zervizitis 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 zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und 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 Infektionen durch bestimmte Erreger (z. B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* oder *Staphylokokken*) erfordern gegebenenfalls höhere Ciprofloxacin-Dosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

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

**Erwachsene**

Siehe Tabelle 1 auf Seite 1

**Kinder und Jugendliche**

Siehe Tabelle 2 auf Seite 2

**Ältere Patienten**

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

Tabelle 1

Anwendungsgebiete		Tagesdosis Ciprofloxacin in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen der unteren Atemwege		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 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	7 bis 14 Tage
	Chronische eitrige Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich	3 Tage
		Bei präklimakterischen Frauen kann 500 mg als Einzeldosis gegeben werden.	
	Komplizierte Zystitis, Unkomplizierte Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Komplizierte Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 10 Tage, unter bestimmten Umständen (wie Abszesse) ist eine Behandlungsdauer über 21 Tage hinaus möglich
Gonokokken-Urethritis		500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)

# Keciflox® 250 mg Filmtabletten

# Pfleger

Fortsetzung Tabelle 1

Anwendungsgebiete		Tagesdosis Ciprofloxacin in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen des Genitaltraktes	Gonokokken-Zervizitis	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Prostatitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	2–4 Wochen (akut) bis 4 bis 6 Wochen (chronisch)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinaltrakts und intraabdominale 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	1 Tag
	Durch <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	3 Tage
	Typhus	500 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	5 bis 14 Tage
Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	höchstens 3 Monate
Neutropenischen 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	Die Therapie sollte über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden
Prophylaxe invasiver Infektionen durch <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
Inhalation von Milzbrandernregern – 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	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Tabelle 2

Anwendungsgebiete		Tagesdosis Ciprofloxacin in mg	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	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis		10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 21 Tage
Inhalation von Milzbrandernregern – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich.		10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 15 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 500 mg	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition
Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.			
Andere schwere Infektionen		20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	Entsprechend der Art der Infektionen

## Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion: siehe Tabelle 3 auf Seite 3.

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 Filmtabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Einnahme auf nüchternen Magen beschleunigt die Aufnahme des Wirkstoffes.

Ciprofloxacin Tabletten sollten nicht mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. mit Kalzium angereicherter Orangensaft) eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 3

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.

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.

#### 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

##### 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 und der Harnwege

Gonorrhöische Urethritis, Zervizitis, Epididymo-orchitis 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 Epididymo-orchitis 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 Harnwegsinfek-

tionen 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 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 gewichttragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie über die Gabe von Ciprofloxacin an Kindern (Ciprofloxacin: n = 335, Durchschnittsalter = 6,3 Jahre; Kontrollgruppe: n = 349, Durchschnittsalter = 6,2 Jahre; Altersspanne = 1 bis 17 Jahre) traten bei 7,2 % und 4,6 % am Tag + 42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auf. Die Nachuntersuchung ergab nach einem Jahr eine Inzidenz medikamenteninduzierter Arthropathie von 9,0 % und 5,7 %. Der Häufigkeitsanstieg der Arthropathie-Verdachtsfälle über die Zeit war zwischen den beiden Gruppen

nicht statistisch signifikant. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen auf Gelenke und/oder gelenknaher Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

##### Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 5–17 Jahren teil. Über die Behandlung von Kindern zwischen 1 und 5 Jahren liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

##### Komplizierte Harnwegs- und Nierenbeckeninfektionen

Eine Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin sollte in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen, und auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests beruhen.

An den klinischen Studien nahmen Kinder und Jugendliche im Alter von 1–17 Jahren teil.

##### Andere spezifische schwere Infektionen

Andere schwere Infektionen gemäß offizieller Empfehlungen, oder nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Nichtdurchführbarkeit anderer Therapien oder Scheitern einer konventionellen Therapie sowie begründete Anwendung von Ciprofloxacin 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.

##### Skelettmuskulatur

Ciprofloxacin sollte generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnerkrankungen/-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.

Unter Behandlung mit Ciprofloxacin kann es bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einer manchmal beidseitigen Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere der Achillessehne) kommen. Entzündungen und Rupturen der Sehnen können noch bis zu mehreren Monaten nach Beendigung der Ciprofloxacin-Therapie auftreten. Das Risiko einer Tendinopathie kann bei älteren Patienten oder bei Patienten,

# Keciflox<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten

# Pfleger

die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Bei jeglichem Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin sofort beendet werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass die betroffene Extremität ruhig gestellt wird.

Bei Patienten mit Myasthenia gravis sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

## Photosensibilisierung

Es wurde nachgewiesen, dass Ciprofloxacin zu einer Photosensibilisierung führt. Daher sollte mit Ciprofloxacin behandelten Patienten geraten werden, während der Behandlung ausgiebiges Sonnenlicht oder Bestrahlungen mit UV-Licht zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.8).

## Zentrales Nervensystem

Von Ciprofloxacin, 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 Depressionen oder Psychosen mit Suizidgedanken/-überlegungen einhergehen, die zu Suizidversuchen oder vollendetem Suizid führen können. Bei Auftreten solcher Fälle ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Es wurden Fälle von Polyneuropathie (beruhend auf beobachteten neurologischen Symptomen wie Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination), bei Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden, berichtet. Die Behandlung mit Ciprofloxacin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

## Herzerkrankungen

Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, sollten nur 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, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-ver-

längernde 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).

## Hypoglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Hypoglykämien am häufigsten bei Diabetikern, insbesondere bei älteren Patienten, beobachtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

## 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 beschrieben, 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.

## Sehstörungen

Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte unverzüglich ein Augenarzt konsultiert 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 potenzielle Vorteil gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt. In solchen Fällen ist das potenzielle 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). 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.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:

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

Wie andere Fluorchinolone auch, sollte Ciprofloxacin 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).

#### Chelatkomplexbildung

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

#### Nahrungsmittel und Milchprodukte

Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch sollte die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z. B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter



Orangensaft) und Ciprofloxacin vermieden werden, da die Resorption von Ciprofloxacin vermindert werden kann.

## Probenecid

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

## Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Aufnahme von oral verabreichtem Ciprofloxacin, was zu einer verkürzten Zeit zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen führt. Eine Beeinträchtigung der Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin konnte nicht beobachtet werden.

## Omeprazol

Eine gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin und Omeprazol 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 potenzieller hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

### Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmaspiegeln führen 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 verminderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

### Ciclosporin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprofloxacin und Ciclosporin wurde ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Kon-

zentration beobachtet. Deshalb sollte bei diesen Patienten regelmäßig (2-mal pro Woche) die Serumkreatinin-Konzentration 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 häufigere INR-Überwachung ist bei Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon oder Fluindion) behandelt werden, während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

## Glibenclamid

In Einzelfällen Fällen kann die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Glibenclamidhaltigen Arzneimitteln die Wirkung von Glibenclamid verstärken (Hypoglykämie).

## Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP450 1A2-Isoenzym, wie z. B. Fluvoxamin, einen Anstieg der AUC und der  $C_{max}$  von Duloxetin zur Folge haben kann. Obwohl keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, können ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Gabe erwartet werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Ropinirol

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ropinirol und Ciprofloxacin, einem mittelstarken Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die  $C_{max}$  von Ropinirol um 60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung und entsprechender Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

## Lidocain

Es wurde an gesunden Probanden gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Lidocain-haltigen Arzneimitteln mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2-Isoenzym, die Clearance von intravenösem Lidocain um 22 % verringert. Obwohl die Lidocain-Behandlung gut vertragen wurde, kann bei gleichzeitiger Gabe eine mögliche Wechselwirkung mit Ciprofloxacin verbunden mit Nebenwirkungen auftreten.

## Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von 250 mg Ciprofloxacin und Clozapin über 7 Tage führte zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Clozapin um 29 % und von N-Desmethylclozapin um 31 %. Es wird zu einer klinischen Überwachung und entsprechender Anpassung der Clozapin-Dosierung während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

## Sildenafil

Die  $C_{max}$  und die AUC von Sildenafil wurden bei gesunden Probanden nach einer oralen Dosis von 50 mg, die gleichzeitig mit 500 mg Ciprofloxacin gegeben wurde, etwa um das Zweifache erhöht. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben wird, und Risiken und Nutzen sollten sorgfältig abge- wogen werden.

## 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 eingenommen 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.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing-Überwachung von Ciprofloxacin (oral, intravenös und sequenzielle Therapie) sind entsprechend der Häufigkeitsgruppen in Tabelle 4 aufgeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten, die bei oraler und intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

### Pädiatrische Patienten

Die oben erwähnte Inzidenz von Arthropathien bezieht sich auf Daten, die in Studien an Erwachsenen erhoben wurden. Es wurde berichtet, dass Arthropathien bei Kindern häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige

# Keciflox® 250 mg Filmtabletten

# Pfleger

Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abge- schätzt werden)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Mykotische Superinfektionen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem/Angioödem	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4), Serumkrankheitsähnliche Reaktion	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Alpträume, Depressionen (die möglicherweise in Suizidgedanken oder Suizidversuchen und Suizid führen können) (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (die möglicherweise in Suizidgedanken oder Suizidversuchen und Suizid führen können) (siehe Abschnitt 4.4)	
<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/Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen (z. B. Diplopie) (siehe Abschnitt 4.4)	Störungen beim Farbensehen	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus, Hörverlust/beeinträchtigtes Hörvermögen		
<b>Herzerkrankungen</b>			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (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 asthmatischer Zustände)		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen		Pankreatitis	

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10000 bis < 1/1000	Sehr selten < 1/10000	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abge- schätzt werden)
<b>Leber- und Gallen- erkrankungen</b>		Anstieg der Trans- aminasen, Bilirubin- anstieg	Leberfunktions- störung, Galle- stauung, Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschrei- tend bis zum le- bens-bedrohlichen Leberversagen) (sie- he Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibili- sierung (siehe Ab- schnitt 4.4)	Petechien, Erythema multiforme, Erythe- ma nodosum, Ste- vens-Johnson-Syn- drom (potenziell lebensbedrohlich), Toxisch-epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z. B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen), Gelenkschmerzen	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskel- spannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie, Tendini- tis, Sehnenruptur (vorwiegend Achilles- sehne) (siehe Ab- schnitt 4.4), Ver- schlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenfunktions- störung	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 alkali- schen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		Erhöhte INR-Werte (bei Patienten, die mit Vitamin-K-Anta- gonisten behandelt werden)

von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: <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, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen, z. B. Magenentleerung und anschließende Gabe von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine

ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Calcium- oder Magnesium-haltige Antazida können theoretisch die Resorption von Ciprofloxacin bei einer Überdosis vermindern. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt. Im Fall einer Überdosis sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund der Möglichkeit einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone  
ATC-Code: J01MA02

##### Wirkungsmechanismus:

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

##### PK/PD-Beziehungen:

Die Wirksamkeit ist vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Maximalkonzentration im Serum ( $C_{max}$ ) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ciprofloxacin auf bakterielle Erreger und dem Verhältnis zwischen der Fläche unter der Kurve (AUC) und der minimalen Hemmkonzentration abhängig.

##### Resistenzmechanismus:

*In vitro*-Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen. Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemi-

## Keciflox® 250 mg Filmtabletten

## Pfleger

schen 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 sowie von Resistenzen, die auf einer enzymatischen Modifikation des Ciprofloxacinmoleküles beruhen, wurde berichtet.

Antibakterielles Wirkungsspektrum:  
Grenzwerte trennen empfindliche Stämme von Stämmen mit intermediärer Empfindlichkeit und letztere von resistenten Stämmen:

## EUCAST-Empfehlungen

Siehe Tabelle 5

## Prävalenz der erworbenen Resistenz in Deutschland

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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von Oktober 2008. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Ciprofloxacin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

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

## ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen  
*Bacillus anthracis* (1)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

*Aeromonas* spp.  
*Brucella* spp.  
*Citrobacter koseri*  
*Francisella tularensis*  
*Haemophilus ducreyi*  
*Haemophilus influenzae*\*  
*Legionella* spp.  
*Moraxella catarrhalis*\*  
*Neisseria meningitidis*  
*Pasteurella* spp.  
*Salmonella* spp.\*  
*Shigella* spp.\*  
*Vibrio* spp.  
*Yersinia pestis*

Anaerobe Mikroorganismen  
*Mobiluncus*

Andere Mikroorganismen  
*Chlamydia trachomatis* (\$) *Chlamydia pneumoniae* (\$) *Mycoplasma hominis* (\$) *Mycoplasma pneumoniae* (\$)

Tabelle 5

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i> spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. <sup>1)</sup>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	S ≤ 0,12 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> und <i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

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

## ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

*Enterococcus faecalis* (\$) *Staphylococcus* spp. \*(2)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

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

Anaerobe Mikroorganismen  
*Peptostreptococcus* spp.  
*Propionibacterium acnes*

## VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN

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

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen  
*Stenotrophomonas maltophilia*

Anaerobe Mikroorganismen  
Ausgenommen wie oben gelistet

Andere Mikroorganismen  
*Mycoplasma genitalium*  
*Ureaplasma urealyticum*

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

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

(S) Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen

(1) 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 Milzbrandernregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.

(2) 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.

#### Verteilung

Die Proteinbindung von Ciprofloxacin ist gering (20–30 %). Ciprofloxacin liegt im Blutplasma überwiegend in nicht ionisierter Form vor und hat ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State von 2–3 l/kg Körpergewicht. Ciprofloxacin erreicht hohe Konzentrationen in verschiedenen Geweben wie Lungengewebe (Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Biopsiegewebe), Nasennebenhöhlen, entzündeten Läsionen (Kantharidinblasenflüssigkeit) und Urogenitaltrakt (Urin, Prostata, Endometrium), wo Gesamtkonzentrationen erreicht werden, die oberhalb der Plasmakonzentrationen liegen.

#### Metabolisierung

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten gefunden worden, die identifiziert wurden als: Desethylenciprofloxacin (M1), Sulfociprofloxacin (M2), Oxociprofloxacin (M3) und Formylciprofloxacin (M4). Die Metaboliten weisen *in vitro* eine antimikrobielle Aktivität auf, die allerdings deutlich niedriger als die der Muttersubstanz ist. Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym bekannt.

#### Elimination

Ciprofloxacin wird im Wesentlichen unverändert sowohl renal als auch in geringerem Umfang fäkal ausgeschieden. Die Serumeliminations-Halbwertszeit von Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt ca. 4–7 Stunden.

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

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

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

#### Pädiatrische Patienten

Es sind nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik bei pädiatrischen Patienten verfügbar.

In einer Studie mit Kindern (älter als ein Jahr) wurde keine Altersabhängigkeit von  $C_{\max}$  und AUC festgestellt. Bei Mehrfach-Dosierung (dreimal täglich 10 mg/kg) trat kein relevanter Anstieg von  $C_{\max}$  und AUC auf.

Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug  $C_{\max}$  6,1 mg/l (Bereich 4,6–8,3 mg/l), während im Vergleich dazu bei Kindern von 1–5 Jahren  $C_{\max}$  bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7–11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen betrugen 17,4 mg\*h/l (Bereich 11,8–32,0 mg\*h/l) und 16,5 mg\*h/l (Bereich 11,0–23,8 mg\*h/l).

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

#### 5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, zum kanzerogenen Potenzial 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 Versuchstier-Spezies und der Dosis; eine Gewichtsentslastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden. Studien mit ausgewachsenen Tieren (Ratte, Hund) zeigten keine Knorpelschädigungen. In einer Studie mit jungen Beagle-Hunden rief Ciprofloxacin nach zweiwöchiger Behandlung mit therapeutischen Dosen schwere Gelenkschäden hervor, die auch nach 5 Monaten noch gesehen wurden.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon (Typ B), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171).

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 10 und 20 Filmtabletten.

#### 6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

#### 7. Inhaber der Zulassung

Dr. R. Pfleger  
Chemische Fabrik GmbH  
D-96045 Bamberg

Telefon: (0951) 6043-0  
Telefax: (0951) 6043-29

E-Mail: info@dr-pfleger.de

#### 8. Zulassungsnummer

52008.01.00

#### 9. Datum der Verlängerung der Zulassung

13.03.07

#### 10. Stand der Information

Oktober 2014

#### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Dezember 2013) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)°
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> °
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> °
<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i> )*
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.*
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ° §
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> ° §

# Keciflox<sup>®</sup> 250 mg Filmtabletten

# Pfleger

<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i> <sup>° §</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>° §</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>§</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) (2)
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) (2) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (2) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (2) <sup>+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> (2) <sup>+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>§*</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i> <sup>§*</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>*</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>*</sup>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <sup>*</sup>
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>+</sup>
<i>Proteus mirabilis</i> <sup>*</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>*</sup>
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

(1) 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 Milzbranderreger kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.

- (2) 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.
- <sup>°</sup> Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- <sup>\*</sup> Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen.
- <sup>§</sup> Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
- <sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt