

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 116,6 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 100 mg Ciprofloxacin.

Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 291,5 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 250 mg Ciprofloxacin.

Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 583,0 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat, entsprechend 500 mg Ciprofloxacin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen der Filmtabletten:

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
 Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten (Durchmesser 7,6 mm) mit einseitiger Prägung „C100“.

Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
 Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten (Durchmesser 11 mm) mit umlaufender Bruchkerbe und einseitiger Prägung „C250“.

Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten
 Weiße, ovale, bikonvexe Filmtabletten, Größe 8,2 x 17 mm, mit Bruchkerbe auf einer Seite und an den Stegkanten und einseitiger Prägung „C500“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin AbZ Filmtabletten sind 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
- Gonokokken-Urethritis und -Zervizitis
- Epididymoorchitis einschließlich Fällen durch *Neisseria gonorrhoeae*
- Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Infektionen durch *Neisseria gonorrhoeae*

Für die oben genannten Infektionen des Genitaltraktes, sofern sie durch *Neisseria gonorrhoeae* verursacht worden sind, ist es besonders wichtig, Informationen zur lokalen Prävalenz von Resistenzen gegenüber Ciprofloxacin zu beschaffen und mikrobiologische Resistenztestungen durchzuführen.

- 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
- Behandlung von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten
- Prophylaxe invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*
- Inhalation von Milzbranderreger (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

Kinder und Jugendliche

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbranderreger (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, Art und Dauer der Anwendung

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 Ciprofloxacindosen 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.

Siehe Tabellen unten und 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.

Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion

Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Siehe Tabelle 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 Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von

Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (evtl. 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

Fortsetzung auf Seite 2

Fortsetzung Tabelle

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (evtl. einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Harnwegsinfektionen	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
	Prostatitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	2 bis 4 Wochen (akut) bis 4 bis 6 Wochen (chronisch)
Infektionen des Genitaltraktes	Gonokokken-Urethritis und -Zervizitis	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 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	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
Behandlung oder Prophylaxe von Infektionen bei neutropenischen Patienten 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 Milzbranderreger – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.		500 mg 2-mal täglich	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus-anthraxis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (evtl. 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 Milzbranderreger – postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung sollte schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 15 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 500 mg	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus-anthraxis</i> -Exposition
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

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m ²]	Serum-Kreatinin [μmol/l]	Orale Dosis [mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung
30–60	124–168	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.

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).

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 sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- 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

Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch fluorochinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Ciprofloxacin sollte zusammen mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz kombiniert werden, es sei denn, Ciprofloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kann ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie überdacht werden.

Intraabdominale Infektionen

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

Reisediarrhö

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

Infektionen der Knochen und Gelenke

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

Inhalation von Milzbrandernregern

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

Kinder und Jugendliche

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

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den gewichtstragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie über die Gabe von Ciprofloxacin an Kindern (Ciprofloxacin: n = 335, Durchschnittsalter = 6,3 Jahre; Kontrollgruppe: n = 349, Durchschnittsalter = 6,2 Jahre; Altersspanne = 1 bis 17 Jahre) traten bei 7,2 % und 4,6 % am Tag + 42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auf. Die Nachuntersuchung ergab nach einem Jahr eine Inzidenz medikamenteninduzierter Arthropathie von 9,0 % und 5,7 %. Der Häufigkeitsanstieg der Arthropathie-Verdachtsfälle über die Zeit war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen auf Gelenke und/oder gelenknaher Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

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 Sehnenerkrankungen/-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. Tendinitis und Sehnenruptur können auch erst einige Monate nach Behandlungsende auftreten. Das Risiko einer Tendinopathie kann bei älteren Patienten oder bei Patienten, 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 und anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Es wurden Fälle von Status epilepticus berichtet. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu suizidalen Gedanken und Handlungen voranschreiten. In diesen Fällen 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-verlängernde Begleitmedikationen. In diesen Patientengruppen ist daher bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, Vorsicht angezeigt.

(siehe auch Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

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 zum großen Teil unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion eine Dosisanpassung erforderlich, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, um zu vermeiden, dass es aufgrund einer Kumulation von Ciprofloxacin vermehrt zu Nebenwirkungen kommt.

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). 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 H₂-Rezeptorblocker.

Nahrungsmittel und Milchprodukte

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

Probenecid

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

Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Absorption von Ciprofloxacin (oral), so dass die maximale Plasmakonzentration in kürzerer Zeit erreicht wird. Es wurde kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin beobachtet.

Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Omeprazol-haltigen Arzneimitteln führt zu einer leichten Abnahme der 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-An-

stieg: 10fach, Spanne: 6–24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziert 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 Methotrexat-bedingter toxischer Reaktionen steigern. Die gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Theophyllin

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

Andere Xanthin-Derivate

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

Phenytoin

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

Ciclosporin

Bei Patienten, die gleichzeitig Ciprofloxacin und Ciclosporin-haltige Arzneimittel erhielten, wurde eine vorübergehende Erhöhung der Serumkreatininwerte beobachtet. Deshalb ist es bei diesen Patienten notwendig, die Serumkreatininwerte häufig (2-mal wöchentlich) zu kontrollieren.

Vitamin-K-Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist.

Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten, die mit 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 besonderen Fällen kann die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Glibenclamid-haltigen Arzneimitteln die Wirkung von Glibenclamid verstärken (Hypoglykämie).

Duloxetine

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Duloxetine mit starken Inhibitoren des Isoenzym CYP450 1A2 wie z. B. Fluvoxamin zu einem Anstieg der AUC und C_{max} von Duloxetine führen

kann. Obwohl keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, können bei gleichzeitiger Verabreichung ähnliche Effekte 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

An gesunden Probanden wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Gabe Lidocain-haltiger Arzneimittel mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym, die renale Clearance von intravenös verabreichtem Lidocain um 22 % absinkt. Obwohl die Behandlung mit Lidocain gut vertragen wurde, könnte bei gleichzeitiger Gabe eine mit Nebenwirkungen verbundene Wechselwirkung mit Ciprofloxacin 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 AUC von Sildenafil waren in gesunden Probanden etwa zweifach erhöht, nachdem eine orale Dosis von 50 mg zeitgleich mit 500 mg Ciprofloxacin gegeben wurde. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben wird und Nutzen und Risiken sind in Betracht zu ziehen.

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 Chlornaloxonexposition 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 können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) sind Übelkeit und Diarrhö.

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

Siehe Tabelle 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 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: 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.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen z. B. Magenentleerung gefolgt von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden.

Calcium- oder Magnesium-haltige Antazida können theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin bei Überdosierung reduzieren. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin

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	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Super- infektionen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Ab- schnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzy- topenie (lebensbedroh- lich), Knochenmarkde- pression (lebensbe- drohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, allergisches Ödem/ Angioödem	Anaphylaktische Reak- tion, anaphylaktischer Schock (lebensbedroh- lich) (siehe Ab- schnitt 4.4) serumkrank- heitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hy- peraktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Des- orientiertheit, Angstzu- stände, Albträume, De- pressionen (möglicher- weise gipfelnd in suizi- dalen Gedanken, Sui- zidversuchen und vollendetem Suizid), Halluzinationen	Psychotische Reaktio- nen (möglicherweise gipfelnd in suizidalen Gedanken, Suizidversu- chen und vollendetem Suizid) (siehe Ab- schnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Benom- menheit, Schlafstörun- gen, Geschmacksstö- rungen	Par- und Dysästhesie, Hypästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschl. Status epilepticus) (sie- he Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinations- störung, Gangstörung, Störungen des Ge- ruchsnervs, Intrakrani- eller Hochdruck	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen)	Störungen beim Far- bensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Hörverlust/be- einträchtigtes Hörver- mögen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risiko- faktoren für eine QT- Verlängerung), EKG: QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation, Hypoto- nie, Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastrointes- tinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen		Pankreatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen		Anstieg der Transami- nasen, Bilirubinanstieg	Leberfunktionsstörung, Gallestauung, Hepatitis	Lebernekrose (sehr sel- ten voranschreitend bis zum lebensbedrohli- chen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	

Fortsetzung auf Seite 7

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	Häufigkeit nicht bekannt (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Stevens- Johnson-Syndrom (potenziell lebens- bedrohlich), toxische epidermale Nekrolyse (potenziell lebens- bedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustu- lose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen der Skelett- muskulatur (z. B. Schmerzen der Extre- mitäten, Rückenschmer- zen, Brustschmerzen), Gelenkschmerzen	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie, Tendinitis, Sehnenruptur (vorwie- gend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4), Verschlimmerung der Symptome einer My- asthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), tubulointerstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (über- mäßige Schweißbil- dung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International norma- lisierte Ratio erhöht (bei Patienten, die mit Vitamin-K-Anta- gonisten behandelt werden)

acin (< 10%) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

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 physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle *In-vitro*-Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig

bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen. Von plasmid-vermittelten, durch qnr-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.

Antibakterielles Wirkungsspektrum:

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

Siehe Tabelle Seite 8 oben

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

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

EUCAST-Empfehlungen

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	S ≤ 1 mg/l	R > 1 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

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

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

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Bacillus anthracis</i> ⁽¹⁾
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ⁽⁵⁾
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ⁽⁵⁾
<i>Mycoplasma hominis</i> ⁽⁵⁾
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ⁽⁵⁾
ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ⁽⁵⁾
<i>Staphylococcus</i> spp.* ⁽²⁾
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> *
<i>Burkholderia cepacia</i> **
<i>Campylobacter</i> spp.**
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *

<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Propionibacterium acnes</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u>
Ausgenommen wie oben gelistet
<u>Andere Mikroorganismen</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

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

⁽⁵⁾ Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen

⁽¹⁾ In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von *Bacillus-anthraxis*-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 be-

handelnde 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 Isoenzyms bekannt.

Elimination

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

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

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

Die nicht-renale Clearance von Ciprofloxacin erfolgt hauptsächlich durch aktive trans-intestinale 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 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 Versuchstier-Spezies 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 gesehen wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Kolloidales, wasserfreies Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, 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

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
 PVC/Aluminium-Blister
 Packung mit 6 Filmtabletten

Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten
 PVC/Aluminium-Blister
 Packung mit 10/20 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
 Graf-Arco-Str. 3
 89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
 52000.00.00
Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
 52000.01.00
Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten
 52000.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 12.12.2005

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 14. Juli 2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma AbZ Pharma zur Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin AbZ 100/250/500 Filmtabletten

● Ciprofloxacin AbZ 100/250 mg Filmtabletten

Für Ciprofloxacin AbZ 100/250 mg Filmtabletten wurden keine separaten Bioäquivalenzstudien durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung von Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten dokumentiert. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

● Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten

Für Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1998 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 27 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Ciprofloxacin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{\max} [µg/ml]	2,25 ± 0,53	2,26 ± 0,58
t_{\max} [h]	1,43 ± 0,53	1,41 ± 0,65
$AUC_{0-\infty}$ [h × µg/ml]	11,43 ± 2,61	11,31 ± 2,69

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101,06 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

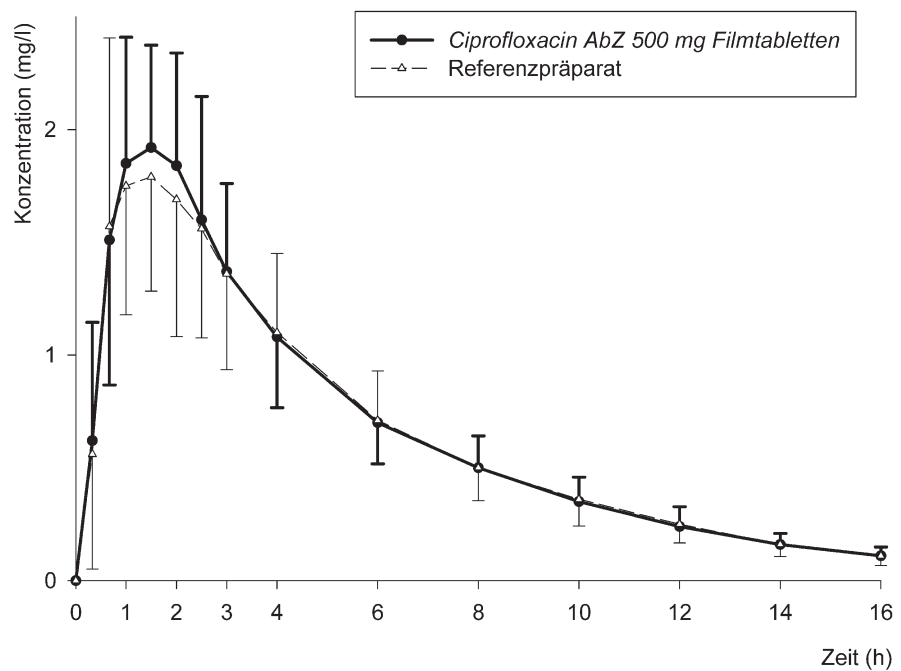


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ciprofloxacin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten bzw. Referenzpräparat.