

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciprofloxacin +pharma 250 mg Filmtabletten

Ciprofloxacin +pharma 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ciprofloxacin +pharma 250 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 291 mg Ciprofloxacinhydrochlorid H₂O entsprechend 250 mg Ciprofloxacin.

Ciprofloxacin +pharma 500 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 582 mg Ciprofloxacinhydrochlorid H₂O entsprechend 500 mg Ciprofloxacin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ciprofloxacin +pharma 250 mg Filmtabletten

Filmtabletten (weiß, länglich mit beidseitiger Bruchkerbe).

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ciprofloxacin +pharma 500 mg Filmtabletten

Filmtabletten (weiß, länglich mit beidseitiger Bruchkerbe).

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin +pharma ist zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sind besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen zu beachten.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Erwachsene

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
 - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Bei einer Exazerbation der COPD ist Ciprofloxacin +pharma nur anzuwenden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Erkrankung üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
 - bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
 - Pneumonie aufgrund von Gram-negativen Bakterien
 - Ambulant erworbene Pneumonie
- Chronische eitrige Otitis media
- Akute Verschlechterung der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist
- Harnwegsinfektionen

- Unkomplizierte akute Zystitis. Bei einer unkomplizierten akuten Zystitis ist Ciprofloxacin +pharma nur anzuwenden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektion üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
- Akute Pyelonephritis
- Komplizierte Harnwegsinfektionen
- Bakterielle Prostatitis
- Infektionen des Genitaltraktes
 - Gonokokken-Urethritis und -Zervizitis durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursacht
 - Epididymoorchitis, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
 - Entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
- Gastrointestinale Infektionen (z.B. Reisediarrhö)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch Gram-negative Bakterien verursachte komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen/ komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Prophylaxe invasiver Infektionen durch *Neisseria meningitidis*
- Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung)
- Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist.

Kinder und Jugendliche

- Durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis
- Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung)

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

Die Behandlung ist nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahrenen Arzt zu initiieren (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Erwachsene

Anwendungsgebiete		Tagesdosis 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
Harnwegs- infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte akute 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 akute 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
	Bakterielle 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 durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursacht	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich durch empfindliche <i>Neisseria gonorrhoeae</i> verursachte Fälle	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage

Anwendungsgebiete		Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen des Gastrointestinal- trakts 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</i> <i>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
Durch Gram-negative Bakterien verursachte komplizierte Haut- und Hautstruktur- infektionen/komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen		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
Neutropenische Patienten mit Fieber, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist. Ciprofloxacin ist gemäß offiziellen Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen zu kombinieren.		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	Die Therapie ist über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortzusetzen
Prophylaxe invasiver Infektionen durch <i>Neisseria meningitidis</i>		500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung) für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung ist schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition zu beginnen.		500 mg 2-mal täglich	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	Tagesdosis in mg	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Durch <i>Pseudomonas aeruginosa</i> verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 21 Tage
Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung) für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung ist schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition zu beginnen	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
Andere schwere Infektionen	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	Entsprechend der Art der Infektionen

Ältere Patienten

Patienten im höheren Lebensalter erhalten eine Dosis, 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:

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m²]	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.

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

Zum Einnehmen.

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 Filmtabletten können während der Mahlzeiten mit Milchprodukten oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken eingenommen werden. Es wird nicht empfohlen Ciprofloxacin Filmtabletten mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. mit Kalzium angereicherter Orangensaft) einzunehmen, wenn diese Produkte oder Getränke allein und gesondert von den Mahlzeiten eingenommen werden. Daher sind Ciprofloxacin Filmtabletten entweder 1 bis 2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Milchprodukten oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken einzunehmen, wenn diese Produkte und Getränke allein und gesondert von den Mahlzeiten eingenommen werden, wie es für kalziumhaltige Arzneimittel empfohlen wird (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.

Ciprofloxacin +pharma Filmtabletten sollen nicht zerkleinert werden und sind daher nicht für die Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten geeignet, die keine Tabletten schlucken können.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, kann sie jederzeit, jedoch nicht später als 6 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis, eingenommen werden. Wenn bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden verbleiben, ist die vergessene Dosis nicht einzunehmen und die Behandlung wird wie verordnet mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt. Doppelte Dosen dürfen nicht eingenommen werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ciprofloxacin ist bei Patienten zu vermeiden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Ciprofloxacin

darf nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist (siehe auch Abschnitt 4.3).

Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit Gram-positiven und anaeroben Erregern
Ciprofloxacin Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen Infektionen, die durch Gram-positive oder anaerobe Erreger verursacht sein könnten, nicht geeignet. In derartigen Fällen muss Ciprofloxacin mit anderen geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.

Streptokokken-Infektionen (einschließlich *Streptococcus pneumoniae*)
Wegen seiner unzureichenden Wirksamkeit wird Ciprofloxacin nicht für die Behandlung von Streptokokken-Infektionen empfohlen.

Infektionen des Genitaltraktes

Gonokokken-Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Isolate Fluorchinolon-resistenter *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Daher wird Ciprofloxacin nur dann zur Behandlung von Gonokokken-Urethritis oder -Zervizitis angewendet, wenn Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* ausgeschlossen werden können.

Bei Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens ist Ciprofloxacin empirisch nur in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin) in Betracht zu ziehen, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3 Behandlungstagen keine klinische Besserung erzielt wurde, ist die Therapie neu zu überdenken.

Harnwegsinfektionen

Die Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* – dem am häufigsten bei Harnwegsinfektionen beteiligten Erreger – variiert innerhalb der Europäischen Union. Den Verschreibenden wird empfohlen, die lokale Prävalenz der Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* zu berücksichtigen.

Es ist zu erwarten, dass die Gabe einer Ciprofloxacin-Einzeldosis, die möglicherweise bei einer unkomplizierten Zystitis der Frau in der Prämenopause angewendet wird, weniger gut wirksam ist als die längere Behandlungsdauer. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der steigenden Chinolon-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 ist die Information zur Resistenz gegenüber Ciprofloxacin für besuchte Länder mit relevanten Erregern zu berücksichtigen.

Infektionen der Knochen und Gelenke

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchung ist Ciprofloxacin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen anzuwenden.

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 hat unter Berücksichtigung entsprechender nationaler und/oder internationaler Leitlinien zu erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Gabe von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind die offiziellen Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine Ciprofloxacin-Behandlung ist nur von Ärzten zu initiieren, die in der

Behandlung von zystischer Fibrose und/oder schweren Infektionen bei Kindern und Jugendlichen erfahren sind.

In tierexperimentellen Untersuchungen 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 gelenknahe Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

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

Komplizierte Harnwegs- und Nierenbeckeninfektionen

Eine Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin ist in Betracht zu ziehen, 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 anaphylaktischer und anaphylaktoider Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Bei Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden, wurden Fälle des Kounis-Syndroms berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Das Kounis-Syndrom ist definiert als kardiovaskuläre Symptome infolge einer allergischen oder Überempfindlichkeitsreaktion, die mit einer Verengung der Koronararterien einhergeht und möglicherweise zu einem Myokardinfarkt führen kann.

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten, die Chinolone und Fluorchinolone erhielten, von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Ciprofloxacin ist bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abzusetzen und die Patienten sind anzuweisen, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Tendinitis und Sehnenruptur

Ciprofloxacin ist generell nicht anzuwenden 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.

Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere, aber nicht beschränkt auf die Achillessehne), manchmal beidseitig, können bereits während der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn mit Chinolonen und Fluorchinolonen auftreten, wobei ein Auftreten auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Behandlung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Das Risiko für eine Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei älteren Patienten, Patienten mit Nierenfunktionsstörung, Patienten nach Transplantation solider Organe und bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden ist daher zu vermeiden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) ist die Behandlung mit Ciprofloxacin zu beenden und eine alternative Behandlung zu erwägen. Die betroffenen Gliedmaßen sind angemessen zu behandeln (z.B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sind Kortikosteroide nicht anzuwenden.

Patienten mit *Myasthenia gravis*

Bei Patienten mit *Myasthenia gravis* ist Ciprofloxacin mit Vorsicht anzuwenden, da die Symptome verschlimmert werden können (siehe Abschnitt 4.8).

Aortenaneurysma und Aortendissektion, und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen. Über Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurde bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Daher sind Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten anzuwenden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Aortendissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen,

- sowohl für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. Bindegewbserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Syndrom, Turner-Syndrom, Morbus Behçet, Hypertonie, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen (z.B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko für Aortenaneurysmen und Aortendissektionen sowie ihrer Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen sind die Patienten anzuweisen, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.

Patienten müssen unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen, im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Sehstörungen

Wenn das Sehvermögen beeinträchtigt wird oder Auswirkungen auf die Augen wahrgenommen werden, ist unverzüglich ein Augenarzt hinzuzuziehen.

Photosensibilisierung

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

Anfälle

Von Ciprofloxacin wie von anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Über Fälle von Status epilepticus wurde berichtet. Daher ist Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht anzuwenden. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die bekanntermaßen Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken, ist zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5). Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

Periphere Neuropathie

Fälle sensorischer oder sensomotorischer Polyneuropathie, die zu Parästhesie, Hypästhesie, Dysästhesie oder Schwäche führten, wurden bei Patienten berichtet, die Chinolone oder Fluorchinolone erhielten. Mit Ciprofloxacin behandelte Patienten sind anzuweisen, ihren Arzt vor dem Fortsetzen der Behandlung zu informieren, wenn Symptome einer Neuropathie wie z.B. Schmerzen, Brennen, Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auftreten, um der Entwicklung einer potenziell irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Psychiatrische Reaktionen

Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychosen mit Suizidgedanken/-überlegungen einhergehen, die zu Suizidversuchen oder vollendetem Suizid führen können. Bei Auftreten von Depression, psychotischen Reaktionen, suizidbezogenen Gedanken oder Verhaltensweisen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls angewendet werden wie zum Beispiel:

- kongenitales Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie das QT- Intervall verlängern (z.B. Klasse-IA- und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unkorrigiertes Elektrolytungleichgewicht (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QT_c-verlängernde Medikation. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, bei diesen Patienten angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8 und 4.9).

Dysglykämie

Wie bei anderen Chinolonen wurden Störungen des Blutzuckerspiegels, einschließlich Hypoglykämie und Hyperglykämie, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), in der Regel bei älteren Patienten mit Diabetes, die eine Begleitbehandlung mit einem oralen Antidiabetikum (z.B. Glibenclamid) oder mit Insulin erhalten. Es wurden Fälle von hypoglykämischen Koma berichtet. Bei allen Patienten mit Diabetes wird eine sorgfältige Überwachung der Blutzuckerwerte empfohlen.

Gastrointestinaltrakt

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach der Behandlung (einschließlich einiger Wochen nach der Behandlung) kann eine Antibiotika-assoziierte Kolitis (möglicherweise lebensbedrohlich mit tödlichem Ausgang) anzeigen, die sofort behandelt werden

muss (siehe Abschnitt 4.8). In solchen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten. Peristaltikhemmende Präparate sind in dieser Situation kontraindiziert.

Nieren und ableitende Harnwege

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Kristallurie berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt werden, haben ausreichend Flüssigkeit zu erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins ist zu vermeiden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Ciprofloxacin weitgehend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erforderlich. Dadurch kann eine Zunahme von Arzneimittelnebenwirkungen bedingt durch eine Akkumulation von Ciprofloxacin vermieden werden.

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) ist die Behandlung abzusetzen.

Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Über hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurde bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin ist bei diesen Patienten zu vermeiden, sofern der potenzielle Nutzen gegen das mögliche 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 für die Selektion Ciprofloxacin-resistenter Erreger besteht während einer längeren Behandlungsdauer und/oder bei nosokomialen Infektionen und/oder Infektionen durch *Staphylococcus*- und *Pseudomonas*-Erreger.

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin, Agomelatin). Daher sind Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin zu überwachen, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert.

Methotrexat

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

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Ciprofloxacin

Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern

Ciprofloxacin, wie andere Fluorchinolone, ist mit Vorsicht bei Patienten anzuwenden, die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das QT-Intervall verlängern (z.B. Klasse-IA- und Klasse-III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Chelatkomplexbildung

Die zeitgleiche Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z.B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer oder Lanthancarboxonat), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb ist Ciprofloxacin entweder 1–2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach diesen Präparaten einzunehmen. Diese Einschränkung gilt nicht für Antazida vom Typ der H₂-Rezeptorblocker.

Nahrungsmittel und Milchprodukte

Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption von Ciprofloxacin (oral) nur unwesentlich. Daher können Ciprofloxacin +pharma Filmtabletten zu Mahlzeiten eingenommen werden, die Milchprodukte oder mineralstoffangereicherte Getränke enthalten. Die gleichzeitige Einnahme von Ciprofloxacin +pharma Filmtabletten mit Milchprodukten oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter Orangensaft) kann jedoch die Resorption von Ciprofloxacin verringern, wenn diese allein und gesondert von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die gleichzeitige Einnahme von Ciprofloxacin +pharma Filmtabletten mit Milchprodukten oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken, die allein und gesondert von den Mahlzeiten eingenommen werden, ist daher zu vermeiden, und Ciprofloxacin +pharma Filmtabletten sind entweder 1–2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach Milchprodukten oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken einzunehmen, wenn diese Produkte und Getränke allein und gesondert von den Mahlzeiten eingenommen werden, wie dies für kalziumhaltige Arzneimittel empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.2). Siehe auch den vorstehenden Abschnitt Chelatkomplexbildung.

Probenecid

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

Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Resorption von oralem Ciprofloxacin, wodurch die maximale Plasmakonzentration schneller erreicht wird. Die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin wird nicht beeinflusst.

Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Omeprazol-haltigen Arzneimitteln führt zu einer leichten Verringerung der C_{max} und AUC von Ciprofloxacin.

Wirkung von Ciprofloxacin auf andere Arzneimittel

Tizanidin

Tizanidin darf nicht zusammen mit Ciprofloxacin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde (C_{max}-Anstieg: um das 7-Fache, Spanne: um das 4- bis

21-Fache; AUC-Anstieg: um das 10-Fache, Spanne: um das 6- bis 24-Fache). Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziertes hypotensives und sedatives Effekt verbunden.

Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin gehemmt werden und so zu erhöhten Methotrexat-Plasmaspiegeln führen, wodurch das Risiko für Methotrexat-bedingte toxische Reaktionen gesteigert werden kann. 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 ist die Serumkonzentration von Theophyllin zu kontrollieren und die Theophyllindosis nach Bedarf zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Xanthin-Derivate

Nach zeitgleicher Gabe von Ciprofloxacin und Coffein 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, weshalb eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

Ciclosporin

Ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration wurde beobachtet, wenn Ciprofloxacin und Ciclosporin-haltige Arzneimittel gemeinsam angewendet wurden. Daher ist es notwendig, die Serumkreatinin-Konzentrationen bei diesen Patienten häufig (zweimal pro Woche) 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 häufige 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 anzuraten.

Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP450 1A2 Isoenzym, wie z.B. Fluvoxamin, einen Anstieg der AUC und der $C_{\max}$ von Duloxetin zur Folge haben kann. Obwohl keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, können ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Anwendung 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-Isoenzyms, die Clearance des intravenösen Lidocains um 22 % verringert. Obwohl die Lidocain-Behandlung gut vertragen wurde, kann bei gleichzeitiger Einnahme eine mögliche Wechselwirkung mit Ciprofloxacin verbunden mit Nebenwirkungen auftreten.

Clozapin

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

Sildenafil

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

Agomelatin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin als starker Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzyms, deutlich die Metabolisierung von Agomelatin hemmt, was zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Belastung führt. Obwohl keine klinischen Daten für eine mögliche Wechselwirkung mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2, zur Verfügung stehen, können ähnliche Wirkungen bei gleichzeitiger Anwendung (siehe Abschnitt 4.4 „Cytochrom P450“) erwartet werden.

Zolpidem

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

Arzneimittel, die bekanntermaßen Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken

Ciprofloxacin kann Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken. Daher ist die gleichzeitige Behandlung mit Ciprofloxacin und Arzneimitteln, die bekanntermaßen Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken, wie beispielsweise, aber nicht beschränkt auf, Tramadol, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, zu vermeiden, da dies das Risiko für Krampfanfälle (einschließlich des Status epilepticus) erhöhen kann.

Kortikosteroide

Das Risiko für eine Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden ist daher zu vermeiden. Bei Anzeichen einer Tendinopathie sind Kortikosteroide nicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4 „Tendinitis und Sehnenruptur“).

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. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Bezug auf die 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 ist die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos für Gelenkschäden soll 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 Nebenwirkungen sind Übelkeit und Diarrhö.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien und der Überwachung nach Markteinführung 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.

Systemorgan- klasse	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 Superinfektionen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombo- zytopenie Thrombo- zythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebensbedrohlich) Knochenmark- depression (lebensbedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Allergisches Ödem/Angioöde- m	Anaphylaktische Reaktion Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrank- heitsähnliche Reaktion	

Systemorgan- klasse	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)
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Verminderter Appetit	Hyperglykämie Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*		Psychomotorisch e Hyperaktivität/A gitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/- überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/- überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4)	Manie, einschl. Hypomanie
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerz Schwindel Schlafstörungen Geschmacks- störungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (einschl. Status epilepticus, siehe Abschnitt 4.4) Vertigo	Migräne Koordinations- störung Gangstörung Störungen des Geruchsnervs Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkranku ngen*			Sehstörungen (z.B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus Hörverlust/beeint rächtes Hörvermögen		

Systemorgan- klasse	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)
Herz- erkrankungen**			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmie und Torsades de pointes (überwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT- Verlängerung), QT- Intervall verlängert im EKG (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9) Kounis-Syndrom
Gefäß- erkrankungen**			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Diarrhö	Erbrechen Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Blähungen	Antibiotika- assoziierte Kolitis, sehr selten mit möglichem tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen		Anstieg der Transaminasen Bilirubinanstieg	Leberfunktions- störung Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebens- bedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	

Systemorgan- klasse	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- gewebes		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibili- sierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens-Johnson- Syndrom (potenziell lebensbedrohlich) Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP) Arzneimittel- nebenwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Skelettmusku- latur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*		Schmerzen der Skelett- muskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rücken- schmerzen, Brustschmerzen) Gelenk- schmerzen	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5) Verschlimmerung der Symptome einer <i>Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsst- örung	Nierenversagen Hämaturie Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4) Tubulointersti- tielle Nephritis		

Systemorgan- klasse	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)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort*		Asthenie Fieber	Ödem Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International Normalised Ratio (INR)-Erhöhung (bei Patienten die mit Vitamin-K- Antagonisten behandelt werden)

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrischen Symptomen [einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depression und suizidalen Gedanken], eingeschränktem Erinnerungs- und Konzentrationsvermögen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Fälle von Aortenaneurysma und Aortendissektion, manchmal durch Rupturen kompliziert (einschließlich tödlicher Fälle), sowie Regurgitation/Insuffizienz einer der Herzklappen wurden bei Patienten berichtet, die Fluorchinolone erhielten (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung von 12 g wurde über leichte Toxizitätssymptome berichtet. Eine akute Überdosierung von 16 g verursachte akutes Nierenversagen.

Symptome einer Überdosierung sind: Schwindel, 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. Kalzium- oder Magnesium-haltige Antazida können die Aufnahme von Ciprofloxacin bei Überdosierung verringern. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Im Falle einer Überdosierung ist eine symptomatische Behandlung zu beginnen. Eine Überwachung mittels EKG ist aufgrund der Möglichkeit einer Verlängerung des QT-Intervalls durchzuführen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Chinolone, Fluorchinolone
ATC-Code: J01MA02

Wirkungsmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismus

In vitro Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen. Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle *in vitro* Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen. Von Plasmid-vermittelten, durch qnr-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

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

EUCAST-Empfehlungen

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Salmonella</i> spp.	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas</i> spp	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter</i> spp	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$S \leq 0,06 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,125 \text{ mg/l}$	$R > 0,125 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,06 \text{ mg/l}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/l}$	$R > 0,03 \text{ mg/l}$
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	$S \leq 0,25 \text{ mg/l}$	$R > 0,5 \text{ mg/l}$

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

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

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

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

ÜBLICHERWIESE EMPFLINDLICHE ERREGER

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

Bacillus anthracis (1)

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

<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>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>	
* + (\$) (1)	Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen Resistenzrate $\geq 50\%$ in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von <i>Bacillus anthracis</i> Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf <i>in vitro</i> Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbrandernregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen. Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen <i>Staphylokokken</i>-Erreger 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 Filmtabletten 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 1 000 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.

Biotransformation

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

Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym bekannt.

Elimination

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug $C_{\max}$ 6,1 mg/l (Bereich 4,6–8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1–5 Jahren $C_{\max}$ bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7–11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen 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, kanzerogenen Potenzial und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Gelenkverträglichkeit

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

Erregern und der Dosis; eine Gewichtsentlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden. Studien mit ausgewachsenen Tieren (Ratte, Hund) zeigten keine Knorpelschädigungen. In einer Studie mit jungen Beagle-Hunden rief Ciprofloxacin nach zweiwöchiger Behandlung mit therapeutischen Dosen schwere Gelenkschäden hervor, die auch nach 5 Monaten noch gefunden wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Carboxymethylstärke-Natrium
Hyprolose (niedrig substituiert)
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Methylhydroxypropylcellulose
Macrogol 400
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVC/Aluminium-Blisterstreifen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind. Originalpackungen mit 10 und 20 Stück.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

+pharma arzneimittel gmbh
A-8054 Graz
E-Mail: pluspharma@pluspharma.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ciprofloxacin +pharma 250 mg Filmtabletten: 1-24544
Ciprofloxacin +pharma 500 mg Filmtabletten: 1-24545

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 03. April 2013

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.