

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Ciprofloxacin AL uro 100 mg Filmtabletten  
 Ciprofloxacin AL 250 mg Filmtabletten  
 Ciprofloxacin AL 500 mg Filmtabletten  
 Ciprofloxacin AL 750 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

**Ciprofloxacin AL uro 100 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 100 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid 1H<sub>2</sub>O.

**Ciprofloxacin AL 250 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 250 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid 1H<sub>2</sub>O.

**Ciprofloxacin AL 500 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 500 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid 1H<sub>2</sub>O.

**Ciprofloxacin AL 750 mg Filmtabletten**

1 Filmtablette enthält 750 mg Ciprofloxacin als Ciprofloxacinhydrochlorid 1H<sub>2</sub>O.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette

**Ciprofloxacin AL uro 100 mg Filmtabletten**

Weißer oder gelblicher, runder, bikonvexer Filmtablette mit einseitigem Aufdruck „C100“.

**Ciprofloxacin AL 250 mg Filmtabletten**

Weißer oder gelblicher, runder, bikonvexer Filmtablette mit 11 mm Durchmesser mit beidseitiger und seitlicher Bruchkerbe und einseitigem Aufdruck „C250“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden

**Ciprofloxacin AL 500 mg Filmtabletten**

Weißer oder gelblicher, oblonger, bikonvexer Filmtablette mit 8,2 x 17 mm Durchmesser mit einseitiger und seitlicher Bruchkerbe und einseitigem Aufdruck „C500“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden

**Ciprofloxacin AL 750 mg Filmtabletten**

Weißer oder gelblicher, oblonger, bikonvexer Filmtablette mit 10 x 19 mm Durchmesser mit einseitiger und seitlicher Bruchkerbe und einseitigem Aufdruck „C750“.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Ciprofloxacin AL ist zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Vor Behandlungsbeginn sollten besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen beachtet werden. Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Erwachsene

- untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
  - Exazerbation einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD),
  - 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 von Fällen verursacht 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 Milzbrandregenern (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung).

Kinder und Jugendliche

- durch *Pseudomonas aeruginosa* verursachte bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose,
- komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis,
- Inhalation von Milzbrandregenern (post-expositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung).

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

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

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

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

Die Behandlung von Infekten durch bestimmte Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* oder *Staphylokokken*) erfordern gegebenenfalls höhere Ciprofloxacin-Dosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z.B. entzündliche 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 Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2

Ältere Patienten

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

Tabelle 1 Erwachsene

Anwendungsgebiet		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

Fortsetzung auf Seite 2

# Ciprofloxacin AL

# ALIUD PHARMA®

Fortsetzung Tabelle 1

Anwendungsgebiet		Tagesdosis (in mg)	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Harnwegsinfektionen	Unkomplizierte Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich Bei präklimakterischen Frauen kann 500 mg als Einzeldosis gegeben werden.	3 Tage
	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	2–4 Wochen (akut) bis 4–6 Wochen (chronisch)
Infektionen des Genitaltraktes	Gonokokken-Urethritis und -Zervizitis	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinaltrakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö	500 mg 2-mal täglich	1 Tag
	Durch <i>Shigella dysenteriae</i> Typ 1 verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch <i>Vibrio cholerae</i> verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	3 Tage
	Typhus	500 mg 2-mal täglich	7 Tage
	Durch Gram-negative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	5 bis 14 Tage
Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	höchstens 3 Monate
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 anthracis</i> -Exposition

Tabelle 2 Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiet	Tagesdosis (in mg)	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Zystische Fibrose	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und Pyelonephritis	10 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich bis 20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 21 Tage
Inhalation von 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 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

Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion  
Empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosen für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Siehe Tabelle

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Die Dosierung für Kinder mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

**Art der Anwendung**

Die Tabletten sind unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen. Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Die Einnahme auf nüchternen Magen beschleunigt die Aufnahme des Wirkstoffs. Ciprofloxacin-Tabletten sollten nicht mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder Getränken, die mit Mineralstoffen angereichert sind (z.B. mit Calcium 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

**Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit Gram-positiven und anaeroben Erregern**

Eine 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 Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Ciprofloxacin sollte zusammen mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz kombiniert werden, es sei denn, Ciprofloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie überdacht werden.

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

**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 relevanter Erreger gegenüber Ciprofloxacin für besuchte Länder berücksichtigt werden.

**Infektionen der Knochen und Gelenke**

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

**Inhalation von Milzbrandserregern**

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

**Kinder und Jugendliche**

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

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

schen 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 beruhend auf den Ergebnissen mikrobiologischer Tests. 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 bei begründeter 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 Chinolon-Behandlung assoziiert auftraten.

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. Auch noch bis zu mehrere Monate nach Behandlungsende kann eine Tendinitis und Sehnenruptur 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).

### Sehstörungen

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

### Photosensibilisierung

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

### Zentrales Nervensystem

Von Ciprofloxacin, wie auch von anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Über Fälle von Status epilepticus wurde 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 Psychosen zu Suizidgedanken und schließlich zu Suizidversuchen oder Suizid 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 AL, 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 Elektrolyt-haushaltes (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie),

- ältere Patienten,
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie).

Ältere Patienten und Frauen können empfindlicher auf Arzneimittel reagieren, die das QTc-Intervall verlängern. Deshalb ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, bei diesen Personengruppen Vorsicht angebracht (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 vorwiegend unverändert renal eliminiert wird, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen eine Dosisanpassung gemäß Abschnitt 4.2 erforderlich, um eine Akkumulation von Ciprofloxacin und infolgedessen vermehrte Nebenwirkungen zu vermeiden.

### Leber und Gallenwege

Unter der Anwendung von Ciprofloxacin wurde über Fälle von Lebernekrose und lebensbedrohlichem Leberversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Beim Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer Lebererkrankung (wie Appetitlosigkeit, Ikterus, dunkler Urin, Pruritus oder schmerzempfindliches Abdomen) sollte die Behandlung abgesetzt werden.

### Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-mangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin sollte bei diesen Patienten vermieden werden, außer wenn der potentielle Vorteil gegenüber dem möglichen Risiko 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 CYP1A2 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, Duloxetine, Agomelatin). 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. Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. von 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 falschnegativen bakteriologischen Ergebnissen bei Proben von Patienten führen, die derzeitig 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 AL 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. Calcium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosin-Tabletten), die Magnesium, Aluminium oder Calcium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb sollte Ciprofloxacin entweder 1–2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach diesen Präparaten eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Antazida vom Typ der H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker.

### Nahrungsmittel und Milchprodukte

Calcium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch sollte die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z.B. Milch, Joghurt, mit Calcium angereicherter Orangensaft) und Ciprofloxacin vermieden werden, da die Resorption von Ciprofloxacin vermindert werden kann.

### Probenecid

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

steigert die Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin.

#### **Metoclopramid**

Metoclopramid beschleunigt die Resorption von oral verabreichtem Ciprofloxacin, so dass maximale Plasmakonzentrationen schneller erreicht werden. Es wurden keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin festgestellt.

#### **Omeprazol**

Die gleichzeitige Verabreichung von Ciprofloxacin und Omeprazol-haltigen Präparaten führte zu einer Absenkung 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: 7-fach, Spanne: 4- bis 21-fach; AUC-Anstieg: 10-fach, Spanne: 6- bis 24-fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziertes hypotensives und sedatives Effekt verbunden.

##### **Agomelatin**

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin als starker Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym die Metabolisierung von Agomelatin deutlich hemmt, was zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Exposition führt. Obwohl keine klinischen Daten für eine mögliche Interaktion mit Ciprofloxacin, einem mäßigen Inhibitor von CYP450 1A2, verfügbar sind, können ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Anwendung erwartet werden (siehe „Cytochrom P450“ unter Abschnitt 4.4).

##### **Zolpidem**

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

##### **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 Theophyllin-Dosis nach Bedarf reduziert werden (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, weswegen eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen wird.

##### **Ciclosporin**

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Ciprofloxacin und Ciclosporin-haltigen Präparaten wurde ein leichter Anstieg des Serumkreatinin berichtet. Daher ist regelmäßig (2-mal wöchentlich) eine Ermittlung der Serumkreatinin-Werte bei diesen Patienten erforderlich.

##### **Vitamin-K-Antagonisten**

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und 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 mit oraler Antikoagulation während und kurz nach Beendigung der gleichzeitigen Behandlung mit Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Fluindione) ist anzuraten.

##### **Glibenclamid**

In Einzelfällen kann die gleichzeitige Verabreichung von Ciprofloxacin und Glibenclamid die Wirkung von Glibenclamid (Hypoglykämie) verstärken.

##### **Duloxetin**

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Verabreichung von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP 450 1A2 Isoenzym wie Fluvoxamin zu einem Anstieg der  $C_{\max}$  und AUC von Duloxetin führt. Auch wenn keine klinischen Studien zur möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin vorliegen, so können dennoch ähnliche Auswirkungen bei gleichzeitiger Verabreichung angenommen 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 entsprechenden Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Lidocain**

Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die gleichzeitige Gabe von Lidocain und Ciprofloxacin, ein mäßiger Inhibitor von CYP 450 1A2, die Clearance von intravenös verabreichten Lidocain um 22% reduziert. Auch wenn die Lidocain Verabreichung gut vertragen wurde, so kann eine mögliche Interaktion mit Ciprofloxacin mit Nebenwirkungen assoziiert sein.

##### **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 entsprechenden Anpassung der Clozapin-Dosierung während und kurz nach der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

##### **Sildenafil**

Bei gleichzeitiger Gabe von 500 mg Ciprofloxacin mit einer oralen Dosis von 50 mg Sildenafil an gesunde Probanden waren  $C_{\max}$  und AUC von Sildenafil etwa 2-fach erhöht. Daher ist bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Sildenafil Vorsicht geboten unter Beachtung der möglichen Risiken und des Nutzens.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fetale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolon-Exposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fetus 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. Arthropathien wurden bei Kindern häufig berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

# Ciprofloxacin AL

# ALIUD PHARMA®

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		mykotische Superinfektionen			
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozytämie	hämolytische Anämie, Agranulozytose, Pancytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			allergische Reaktion, Allergisches Ödem/Angioödem	anaphylaktische Reaktion, anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich; siehe Abschnitt 4.4), serumkrankheitsähnliche Reaktion	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Albträume, Depressionen (diese können voranschreiten und Suizidgedanken, Suizidversuche oder Suizid bedingen, siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen	psychotische Reaktionen (diese können voranschreiten und Suizidgedanken, Suizidversuchen oder Suizid bedingen, siehe Abschnitt 4.4)	Manie, Hypomanie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		Kopfschmerz, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus, siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchsnerve, intrakranieller Hochdruck	periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
<b>Augenerkrankungen</b>			Sehstörungen (z.B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Tinnitus, Hörverlust/beeinträchtigt Hörvermögen		
<b>Herzkrankungen</b>			Tachykardie		ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Vasodilatation, Hypotonie, Synkope	Vaskulitis	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang; siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Anstieg der Transaminasen, Bilirubinanstieg	Leberfunktionsstörung, Gallestauung, Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebensbedrohlichen Leberversagen; siehe Abschnitt 4.4)	

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)	Nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom (potentiell lebensbedrohlich), toxische epidermale Nekrolyse (potentiell lebensbedrohlich)	akute generalisierte exanthematöse Pustulose (AGEP), DRESS
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen), Gelenkschmerzen	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie, Tendinitis, Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne; siehe Abschnitt 4.4), Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
<b>Untersuchungen</b>		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		erhöhter INR-Wert (bei Patienten, die gleichzeitig Vitamin-K-Antagonisten erhalten)

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](http://www.bfarm.de)  
anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Von einer Überdosierung mit 12 g wurden leichte Toxizitätssymptome berichtet. Eine akute Überdosierung von 16 g verursachte akutes Nierenversagen. Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen wie Magenentleerung gefolgt von Aktivkohle-Gabe, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie

zu vermeiden. Calcium- oder Magnesiumhaltige Antazida können die Resorption von Ciprofloxacin im Falle einer Überdosierung theoretisch vermindern. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (<10%) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Im Falle einer Überdosierung sollte eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Eine EKG-Überwachung sollte aufgrund des möglichen Auftretens einer QT-Intervallverlängerung durchgeführt werden.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone  
ATC-Code: J01MA02

Wirkungsmechanismus:

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

PK/PD-Beziehungen:

Die Wirksamkeit ist vorwiegend vom Verhältnis zwischen der Maximalkonzentration im Serum (C<sub>max</sub>) und der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von Ciprofloxacin auf bakterielle Erreger und dem Verhältnis zwi-

schen 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 Empfind-

lichkeit und letztere von resistenten Stämmen:

Siehe Tabelle

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

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

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

<b>ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> <sup>(1)</sup>
<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> <sup>(5)</sup> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <sup>(5)</sup> <i>Mycoplasma hominis</i> <sup>(5)</sup> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>(5)</sup>
<b>ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN</b>
<u>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <sup>(5)</sup> <i>Staphylococcus</i> spp.* <sup>(2)</sup>
<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.

### EUCAST-Empfehlungen

<b>Erreger</b>	<b>Empfindlich</b>	<b>Resistent</b>
<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. <sup>1</sup>	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

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

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

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
<b>VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN</b>
<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 urealitycum</i>

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

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

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

<sup>(1)</sup> In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von *Bacillus anthracis* Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf *in vitro* Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbrand-erregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.

<sup>(2)</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent.

Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen *Staphylokokken*-erregern und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe von Einzeldosen von 250 mg, 500 mg und 750 mg Ciprofloxacin 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.

#### Biotransformation

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten gefunden worden, die identifiziert wurden als: Desethyleneciprofloxacin (M1), Sulfoeciprofloxacin (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 über die Faeces 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
Metabolite (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 10% 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<sub>max</sub> und AUC festgestellt. Bei Mehrfach-Dosierung (3-mal täglich 10 mg/kg) trat kein relevanter Anstieg von C<sub>max</sub> und AUC auf. Nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 10 mg/kg bei 10 Kindern unter 1 Jahr mit schwerer Sepsis betrug C<sub>max</sub> 6,1 mg/l (Bereich 4,6–8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1–5 Jahren C<sub>max</sub> bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7–11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen betragen 17,4 mg\*h/l (Bereich 11,8–32,0 mg\*h/l) und 16,5 mg\*h/l (Bereich 11,0–23,8 mg\*h/l).

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

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, zur 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 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**

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Hypromellose, Macrogol 400, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Titandioxid (E 171).

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium-Blisterpackung.

**Ciprofloxacin AL uro 100 mg Filmtabletten**  
Originalpackung mit 6 Filmtabletten.

**Ciprofloxacin AL 250 mg Filmtabletten**  
Originalpackung mit 6, 10, 14, 20 und 28 Filmtabletten.

**Ciprofloxacin AL 500 mg Filmtabletten**  
Originalpackung mit 10, 14, 20 und 28 Filmtabletten.

**Ciprofloxacin AL 750 mg Filmtabletten**  
Originalpackung mit 10 und 20 Filmtabletten.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Straße 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummern**

51992.00.00  
51993.00.00  
51993.01.00  
51993.02.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
23.10.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
04.03.2009

**10. Stand der Information**

März 2017

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

**Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Januar 2016) finden Sie in folgender Tabelle:**

Üblicherweise empfindliche Spezies
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Bacillus anthracis</i> <sup>(1)°</sup>
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> <sup>°</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> <sup>*</sup>
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>*</sup>
<i>Morganella morganii</i> <sup>*</sup>
<i>Neisseria meningitidis</i> <sup>°</sup>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>°</sup>
<i>Salmonella enterica</i> (inkl. <i>S. typhi/paratyphi</i> ) <sup>*</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp. <sup>*</sup>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> <sup>°S</sup>
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> <sup>°S</sup>
<i>Legionella pneumophila</i> <sup>°</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i> <sup>°S</sup>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <sup>°S</sup>
<b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> <sup>1</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <sup>(2)</sup>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-resistent) <sup>(2)+</sup>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> <sup>(2)+</sup>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> <sup>(2)+</sup>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>(2)+</sup>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> <sup>S*</sup>
<i>Campylobacter jejuni</i> <sup>S*</sup>
<i>Citrobacter freundii</i> <sup>*</sup>
<i>Escherichia coli</i> <sup>*</sup>

<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <sup>+</sup>
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<b>Von Natur aus resistente Spezies</b>
<b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaerobe Mikroorganismen</b>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Clostridium difficile</i>
<b>Andere Mikroorganismen</b>
<i>Treponema pallidum</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- <sup>(1)</sup> In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von *Bacillus anthracis* Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf *in vitro* Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbranderreger kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen.
- <sup>(2)</sup> Methicillin-resistente *S. aureus* sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen Staphylokokkeneregeren und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.
- ° Bei Veröffentlichung der Tabellen lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
  - \* Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen.
  - § Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt im intermediären Bereich.
  - <sup>1</sup> Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Cystitis.
  - <sup>+</sup> In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50%.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin