Ciprofloxacin AbZ 100 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen der Filmtabletten:

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

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

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Erwachsene

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
  - Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
    Bei einer Exazerbation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sollten *Ciprofloxacin AbZ Filmtabletten* nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen üblicherweise empfohlen werden, für ungeeignet erachtet werden.
  - 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

- Harnwegsinfektion
  - Unkomplizierte akute Zystitis
  - Bei unkomplizierter akuter Zystitis sollten *Ciprofloxacin AbZ Filmtabletten* nur angewendet werden, wenn andere Antibiotika, die für die Behandlung dieser Infektionen 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 (PID), einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
- Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z. B. Reisediarrhö)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch Gram-negative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Prophylaxe invasiver Infektionen durch Neisseria meningitidis
- Inhalation von Milzbranderregern (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)
- Ciprofloxacin kann zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit Fieber angewendet werden, wenn der Verdacht besteht, dass das Fieber durch eine bakterielle Infektion verursacht ist.

Kinder und Jugendliche

- Durch Pseudomonas aeruginosa verursachte bronchopulmonale Infektionen bei Patienten mit zystischer Fibrose
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis
- Inhalation von Milzbranderregern (postexpositionelle Prophylaxe und Heilbehandlung)

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Erwachsene

Anwendungsgebiete	**Tagesdosis in mg**	**Gesamtbehandlungsdauer (evtl. einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)**
Infektionen der unteren Atemwege	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage

Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronische eitrige Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegs-infektionen (s. 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, akute 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
	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 aufgrund von empfindlicher *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens, einschließlich Fälle aufgrund von empfindlicher *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage
Infektionen des Gastrointestinal-trakts und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich *Shigella* spp. außer *Shigella dysenteriae* Typ 1 verursachte Diarrhö und empirische Therapie der schweren Reisediarrhö	500 mg 2-mal täglich	1 Tag
	Durch *Shigella dysenteriae* Typ 1 verursachte Diarrhö	500 mg 2-mal täglich	5 Tage
	Durch *Vibrio cholerae* 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, verursacht durch Gram-negative Bakterien		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 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 *Neisseria meningitidis*		500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)

Inhalation von Milzbranderregern - 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 *Bacillus-anthracis*-Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	**Tagesdosis in mg**	**Gesamtbehandlungsdauer (evtl. einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)**
Zystische Fibrose	20 mg/kg Körpergewicht 2-mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750 mg	10 bis 14 Tage
Komplizierte Harnwegsinfektionen und 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
Inhalation von Milzbranderregern - 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 *Bacillus anthracis*-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 sollten eine Dosis erhalten, die entsprechend der Schwere der Infektion und der Kreatinin-Clearance des Patienten ausgewählt wurde.

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

Kreatinin-Clearance [ml/min/1,73 m^2]	**Serum-Kreatinin [µmol/l]**	**Orale Dosis [mg]**
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung
30-60	124-168	250-500 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	250-500 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	250-500 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	250-500 mg alle 24 Std.

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

In schweren Fällen oder wenn der Patient nicht in der Lage ist, Tabletten einzunehmen (z. B. bei Patienten mit enteraler Ernährung), empfiehlt es sich, die Therapie mit intravenös angewendetem Ciprofloxacin zu beginnen, bis der Wechsel zu einer oralen Einnahme möglich ist.

Wenn eine Dosis vergessen wurde, sollte diese jederzeit, aber nicht später als 6 Stunden vor der nächsten regulären Dosis eingenommen werden. Wenn weniger als 6 Stunden bis zur nächsten Dosis verbleiben, sollte die vergessene Dosis nicht eingenommen und die Behandlung wie vorgeschrieben mit der nächsten regulären Dosis fortgesetzt werden. Es sollte keine doppelte Dosis 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 sollte bei Patienten vermieden werden, 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 sollte 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
Gonorrhoische Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens (PID) können durch Fluorchinolon-resistente Stämme von *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Daher sollte Ciprofloxacin nur dann zur Behandlung von Gonokokken-Urethritis oder -Zervizitis angewendet werden, wenn Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* ausgeschlossen werden können.
Bei Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens sollte Ciprofloxacin empirisch nur in Kombination mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin) in Betracht gezogen werden, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3 Behandlungstagen keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie neu überdacht werden.

Harnwegsinfektionen
Die Fluorchinolon-Resistenz von Escherichia coli - dem am häufigsten bei 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 Fluorchinolon-Resistenzrate von Escherichia coli zu beachten.

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

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

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

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

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

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

Andere spezifische schwere Infektionen
Andere schwere Infektionen gemäß offizieller Empfehlungen, oder nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung bei Nichtdurchführbarkeit anderer Therapien oder Scheitern einer konventionellen Therapie sowie begründete Anwendung von Ciprofloxacin basierend auf den Ergebnissen mikrobiologischer Untersuchungen. Der Einsatz von Ciprofloxacin bei spezifischen schweren Infektionen außer den oben erwähnten wurde in klinischen Studien nicht untersucht, und die klinischen Erfahrungen sind begrenzt. Daher wird bei der Behandlung der Patienten, die an diesen Infektionen erkrankt sind, zur Vorsicht geraten.

Überempfindlichkeit
Überempfindlichkeits- und allergische Reaktionen, einschließlich anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, können bereits nach einer Einzeldosis auftreten (siehe Abschnitt 4.8) und können lebensbedrohlich sein. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin abzusetzen und eine adäquate ärztliche Behandlung erforderlich.

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 sollte bei den ersten Anzeichen oder Symptomen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abgesetzt werden und die Patienten sollten angewiesen werden, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Tendinitis und Sehnenruptur
Ciprofloxacin sollte generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnenerkrankungen/-beschwerden, die mit einer Chinolonbehandlung assoziiert auftreten. Dennoch kann nach mikrobiologischer Abklärung des Erregers und sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung in sehr seltenen Fällen Ciprofloxacin an diese Patienten für die Behandlung bestimmter schwerer Infektionen verordnet werden, insbesondere nach Scheitern der Standardtherapie oder Vorliegen einer bakteriellen Resistenz, bei der die mikrobiologischen Daten die Anwendung von Ciprofloxacin rechtfertigen.
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 einer 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 sollte daher vermieden werden.

Beim ersten Anzeichen einer Tendinitis (z. B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin beendet und eine alternative Behandlung erwogen werden. Die betroffenen Gliedmaßen sollten angemessen behandelt werden (z. B. Ruhigstellen). Bei Anzeichen einer Tendinopathie sollten Kortikosteroide nicht angewendet werden.

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

Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz
In epidemiologischen Studien wird von einem erhöhten Risiko für Aortenaneurysma und Aortendissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und für Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Anwendung von Fluorchinolonen berichtet. 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 4.8).

Daher sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach Abwägung anderer Therapieoptionen bei Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf Aneurysma oder angeborenen Herzklappenfehlern oder bei Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder einem diagnostizierten Herzklappenfehler oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren oder prädisponierender Bedingungen

- sowohl für Aortenaneurysma und Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen 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)

angewendet werden.

Das Risiko von 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 sollten die Patienten angewiesen werden, sofort einen Arzt in der Notaufnahme aufzusuchen.
Patienten sollten unverzüglich medizinische Hilfe aufsuchen im Fall von Atemnot, neu auftretendem Herzklopfen oder der Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den unteren Extremitäten.

Sehstörungen
Falls es zu Sehstörungen oder anderen Beeinträchtigungen der Augen kommt, sollte umgehend 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).

Krampfanfälle
Von Ciprofloxacin und anderen Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Es wurden Fälle von Status epilepticus berichtet. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8).

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 sollten angewiesen werden, 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 Psychose zu suizidalen Gedanken und Handlungen voranschreiten, die zu Suizidversuchen oder vollendetem Suizid führen können. Falls Depressionen, psychotische Reaktionen, Suizidgedanken oder -verhalten auftreten, ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Herzerkrankungen
Fluorchinolone, einschließlich Ciprofloxacin, sollten nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die bekannte Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls aufweisen, wie zum Beispiel:

- angeborenes Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)

- unkorrigierte Störungen des Elektrolythaushaltes (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf QTc-verlängernde Begleitmedikationen. In diesen Patientengruppen ist daher bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, Vorsicht angezeigt.
(Siehe Abschnitt 4.2 „*Ältere Patienten*“, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9).

Dysglykämie
Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei Diabetikern höheren Alters, die gleichzeitig mit einem oralen Antidiabetikum (z. B. Glibenclamid) oder mit Insulin behandelt wurden. Es wurden Fälle von hypoglykämischem Koma berichtet. Bei diabetischen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Blutglucosewerte 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, sollten ausreichend Flüssigkeit erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins sollte vermieden werden.

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

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

Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel
Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin sollte bei diesen Patienten vermieden werden, sofern der potentielle Vorteil gegenüber dem möglichen Risiko nicht überwiegt.
In solchen Fällen ist das potentielle Auftreten einer Hämolyse zu überwachen.

Resistenz
Während oder nach der Behandlung mit Ciprofloxacin können Erreger, die gegen Ciprofloxacin resistent sind, isoliert werden und zwar sowohl bei klinisch offensichtlicher Superinfektion als auch ohne Superinfektion. Ein besonderes Risiko der Selektion Ciprofloxacin-resistenter Erreger besteht während einer längeren Behandlungsdauer und/oder bei nosokomialen Infektionen und/oder Infektionen durch *Staphylococcus*- und *Pseudomonas*-Erreger.

Cytochrom P450
Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z. B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin, Agomelatin). Daher sollten Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z. B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5). 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 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 nur unter Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die gleichzeitig andere Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Antiarrhythmika der Klassen IA und III, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Chelatkomplexbildung
Die zeitgleiche Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z. B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern
(z. B. Sevelamer oder Lanthancarbonat), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z. B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb sollte Ciprofloxacin entweder 1-2 Stunden vor oder mindestens 4 Stunden nach diesen Präparaten eingenommen werden. Diese Einschränkung gilt nicht für Antazida vom Typ der H_2-Rezeptor-blocker.

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

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

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

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

Wirkungen von Ciprofloxacin auf andere Arzneimittel:

Tizanidin
Tizanidin darf nicht zusammen mit Ciprofloxacin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration (C_{max}-Anstieg: 7fach, Spanne: 4-21fach; AUC-Anstieg: 10fach, Spanne: 6-24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenzierter hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

Methotrexat
Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmaspiegeln führen und dies kann das Risiko Methotrexat-bedingter toxischer Reaktionen steigern. Die gleichzeitige Gabe wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

Vitamin-K-Antagonisten
Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist.
Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten, die mit Vitamin-K-Antagonisten (z . B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon, oder Fluindion) behandelt werden, während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

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

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

Lidocain
An gesunden Probanden wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Gabe Lidocain-haltiger Arzneimittel mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzyms, die renale Clearance von intravenös verabreichtem Lidocain um 22 % absinkt. Obwohl die Behandlung mit Lidocain gut vertragen wurde, könnte bei gleichzeitiger Gabe eine mit Nebenwirkungen verbundene Wechselwirkung mit Ciprofloxacin auftreten.

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

Sildenafil
Die C_{max} und AUC von Sildenafil waren in gesunden Probanden etwa zweifach erhöht, nachdem eine orale Dosis von 50 mg zeitgleich mit 500 mg Ciprofloxacin gegeben wurde. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Ciprofloxacin gleichzeitig mit Sildenafil verschrieben wird und Nutzen und Risiken sind in Betracht zu ziehen.

Agomelatin
In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Fluvoxamin, ein starker Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzyms, den Stoffwechsel von Agomelatin stark hemmt und zu einem 60-fachen Anstieg der Agomelatin-Exposition führt. Auch wenn keine klinischen Daten zu einer möglichen Wechselwirkung mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzyms, vorliegen, ist bei gleichzeitiger Anwendung mit ähnlichen Wirkungen zu rechnen (siehe Abschnitt 4.4 unter „Cytochrom P450“).

Zolpidem
Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin kann zu erhöhten Blutspiegeln von Zolpidem führen und wird nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität.

Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3).

Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden sollte Ciprofloxacin während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen. Daher 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.

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** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Superinfektionen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem/ Angioödem	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock, (lebensbedrohlich) (s. Abschnitt 4.4), serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Verminderter Appetit	Hyperglykämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (s. Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Albträume, Depressionen (möglicherweise gipfelnd in suizidalen Gedan-	Psychotische Reaktionen (möglicherweise gipfelnd in suizidalen Gedanken, Suizid-	Manie, einschließlich Hypomanie

			ken, Suizidversuchen und vollendetem Suizid) (s. Abschnitt 4.4), Halluzinationen	versuchen und vollendetem Suizid) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerz, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschl. Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchsnervs, Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen*			Sehstörungen (z. B. Doppeltsehen)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Hörverlust/ beeinträchtigtes Hörvermögen		
Herzerkrankungen**			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes (vorwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung), EKG QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäßerkrankungen**			Vasodilatation, Hypotonie, Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschl. asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen	Antibiotika-assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Transaminasen, Bilirubinanstieg	Leberfunktionsstörung, Gallestauung, Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebensbedrohlichen Leberversagen) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Juckreiz, Urtikaria	Photosensibilisierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Stevens-Johnson-Syndrom (potenziell lebensbedrohlich), Toxische epi-	Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP), Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

				dermale Nekrolyse (potenziell lebens-bedrohlich)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-und Knochenerkrankungen*		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z. B. Schmerzen der Extremitäten, Rücken-schmerzen, Brust-schmerzen), Gelenk-schmerzen	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskel-spannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie, Ten-dinitis, Sehnen-ruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4), Verschlimme-rung der Symptome einer Myasthenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristall-urie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointer-stitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		International norma-lisierte Ratio erhöht (bei Patienten , die mit Vitamin-K-Anta-gonisten 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, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angstzustände, Panikattacken, Depression und Suizidgedanken), eingeschränktes 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Von einer Überdosierung von 12 g wurden leichte Toxizitätssymptome berichtet. Eine akute Überdosierung von 16 g verursachte akutes Nierenversagen.

Symptome einer Überdosierung sind: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Reversible Nierentoxizität wurde berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen z. B. Magenentleerung gefolgt von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein. Calcium- oder Magnesium-haltige Antazida können theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin bei Überdosis vermindern.
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-Intervall-Verlängerung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone
ATC-Code: J01M A02

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.

Grenzwerte der Empfindlichkeitstestung
Die Interpretationskriterien für die Empfindlichkeitstestung in der MHK (minimalen Hemmkonzentration) wurden vom Europäischen Ausschuss für die Untersuchung auf Antibiotikaempfindlichkeit (EUCAST) für Ciprofloxacin festgelegt und sind hier aufgeführt:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

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 vom Oktober 2008. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Ciprofloxacin in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

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

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen *Bacillus anthracis*[1]
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen *Aeromonas spp.* *Brucella spp.* *Citrobacter koseri*

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

Andere Mikroorganismen
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

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

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

($) Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen

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

(2) Methicillin-resistente *S. aureus* sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50 % unter allen *Staphylokokken*erregern und ist normalerweise in nosokomialen Isolaten höher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe von Einzeldosen von 250 mg, 500 mg und 750 mg Ciprofloxacin Tabletten vorwiegend aus dem Dünndarm rasch und weitgehend resorbiert und erreicht nach 1-2 Stunden maximale Konzentrationen im Serum. Einzeldosen von 100-750 mg ergaben dosisabhängige Maximalkonzentrationen im Serum (C_{max}) zwischen 0,56 und 3,7 mg/l. Die Serumkonzentrationen steigen proportional mit Dosen bis zu 1000 mg an.
Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt circa 70-80 %.
Es ist gezeigt worden, dass eine orale Dosis von 500 mg alle 12 Stunden zu einer Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) führt, die derjenigen nach einer intravenösen Infusion von 400 mg Ciprofloxacin über 60 Minuten alle 12 Stunden entspricht.

Verteilung

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

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 Isoenzyms bekannt.

Elimination

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

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

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

Die nicht-renale Clearance von Ciprofloxacin erfolgt hauptsächlich durch aktive 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, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Ciprofloxacin ist wie viele andere Chinolone bei Tieren in klinisch relevanten Expositionen phototoxisch. Daten zur Photomutagenität/Photokanzerogenität zeigen eine schwach photomutagene oder photokanzerogene Wirkung von Ciprofloxacin *in vitro* und in Tierversuchen. Diese Wirkung war mit der anderer Gyrasehemmer vergleichbar.

Gelenkverträglichkeit:
Wie andere Gyrasehemmer verursacht Ciprofloxacin bei Jungtieren Schäden an den großen gewichttragenden Gelenken. Das Ausmaß der Knorpelschäden variiert abhängig vom Alter, von der Versuchstier-Spezies und der Dosis; eine Gewichtsentlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden. Studien mit ausgewachsenen Tieren (Ratte, Hund) zeigten keine Knorpelschädigungen. In einer Studie mit jungen Beagle-Hunden rief Ciprofloxacin nach zweiwöchiger Behandlung mit therapeutischen Dosen schwere Gelenkschäden hervor, die auch nach 5 Monaten noch gesehen wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
PVC/Aluminium-Blister
Packung mit 6/10/20 Filmtabletten

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ab**Z**-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ciprofloxacin AbZ 100 mg Filmtabletten
52000.00.00

Ciprofloxacin AbZ 250 mg Filmtabletten
52000.01.00

Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten
52000.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Mai 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Grenzwerte zur Bewertung der Erregersensibilität (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle

Definitionen – **S**: sensibel bei Standardexposition; **I**: sensibel bei erhöhter Exposition; **R**: resistent

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) Grenzwerte (v. 14.0)

Erreger	**S**	**R**
Enterobacterales (außer *Salmonella* spp.)	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Salmonella spp.	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/
Pseudomonas spp.	≤ 0,001 mg/l	> 0,5 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l

Staphylococcus aureus	(≤ 0,001 mg/l)[1)]	(> 2 mg/l)[1)]
Koagulase-negative Staphylokokken	(≤ 0,001 mg/l)[1)]	(> 2 mg/l)[1)]
Enterococcus spp. (nur unkomplizierte HWI)	≤ 4 mg/l	> 4 mg/l
Haemophilus influenzae	≤ 0,06 mg/l	> 0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,03 mg/l	> 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis (nur Prophylaxe)	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
Campylobacter jejuni und *coli*	≤ 0,001 mg/l	> 0,5 mg/l
Bacillus anthracis	≤ 0,001 mg/l	> 0,25 mg/l
Brucella melitensis	≤ 0,001 mg/l	> 1 mg/l

Die I-Kategorie wird nicht angezeigt. Die minimalen Hemmkonzentrationen der I-Kategorie liegen zwischen den Grenzwerten der S- und R-Kategorie.

[1)] Die Grenzwerte basieren auf dem epidemiologischen Cut-Off-Wert (ECOFF), der Wildtyp-Isolate von solchen mit verminderter Sensibilität unterscheidet. Für weitere Informationen siehe: https://www.eucast.org/eucastguidancedocuments/.

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: Mai 2024) finden Sie in folgender Tabelle:

Üblicherweise empfindliche Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Bacillus anthracis (1)°
Staphylococcus aureus[#]
Staphylococcus aureus (Methicillin-sensibel)
Staphylococcus saprophyticus°
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter pittii
Brucella melitensis°
*Citrobacter freundii**
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
*Haemophilus influenzae**
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria meningitidis°
Proteus vulgaris°
Serratia marcescens
Andere Mikroorganismen
Chlamydia trachomatis°[$]
Chlamydia pneumoniae°[$]
Legionella pneumophila°
Mycoplasma hominis°[$]
Mycoplasma pneumoniae°[$]

Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecalis[1]
Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent) (2)[+]
Staphylococcus epidermidis[+]
Staphylococcus haemolyticus[+]
Staphylococcus hominis
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Acinetobacter baumannii
*Burkholderia cepacia**
*Campylobacter coli**[+]
*Campylobacter jejuni**[+]
*Escherichia coli**
*Klebsiella pneumoniae**
*Morganella morganii**
Neisseria gonorrhoeae[+]
*Proteus mirabilis**
*Pseudomonas aeruginosa**
Salmonella enterica (inkl. *S. typhi/paratyphi*)*
Shigella spp.[+*]
Von Natur aus resistente Spezies
Aerobe Gram-positive Mikroorganismen
Enterococcus faecium
Aerobe Gram-negative Mikroorganismen
Stenotrophomonas maltophilia
Anaerobe Mikroorganismen
Bacteroides spp.
Clostridioides difficile
Andere Mikroorganismen
Treponema pallidum
Ureaplasma urealyticum

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

(2) Die Mehrzahl der Methicillin (Oxacillin/Cefoxitin)-resistenten *S. aureus* ist auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate 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.

Auf Intensivstationen liegt die Resistenzrate bei ≥ 10 %.

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

$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).

1 Gilt nur für Isolate von unkomplizierter Zystitis.

+ In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.

Ciprofloxacin AbZ 100 mg/250 mg/500 mg Filmtabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

— *Ciprofloxacin AbZ 100/250 mg Filmtabletten*

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

— lineare Pharmakokinetik
— gleiche qualitative Zusammensetzung
— gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
— gleicher Hersteller beider Arzneimittel
— Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
— gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen
— *Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten*

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

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

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

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

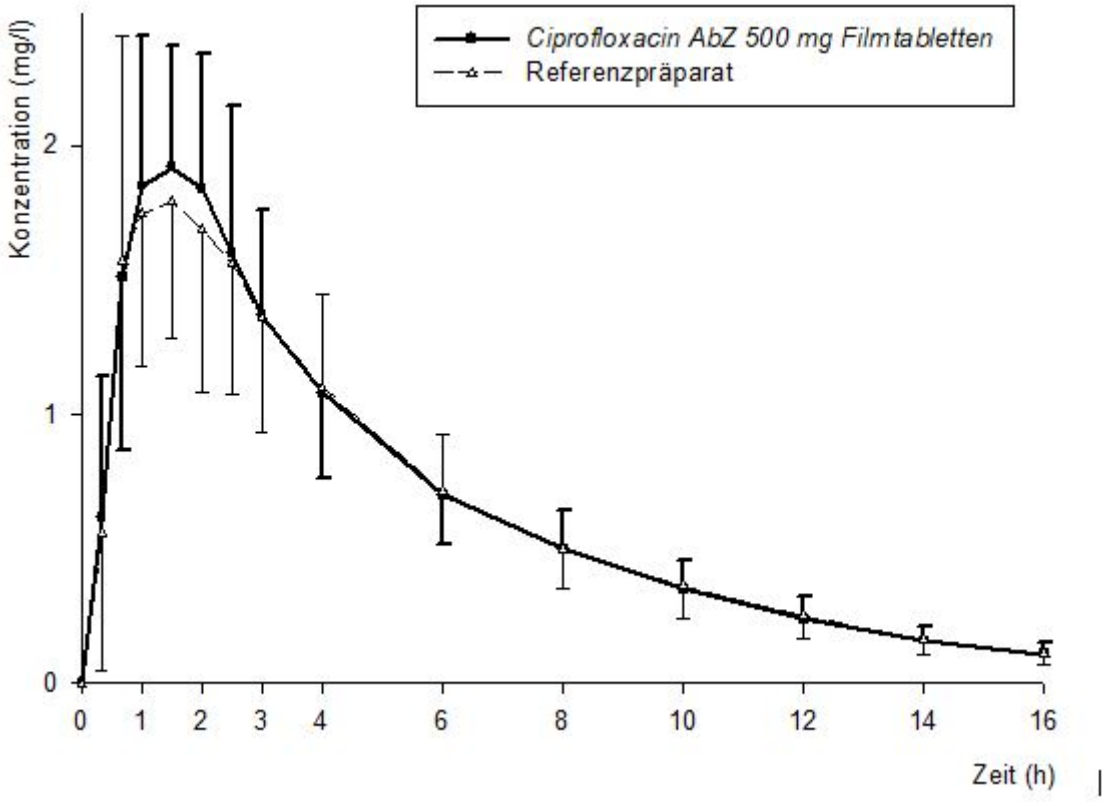

Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ciprofloxacin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Ciprofloxacin AbZ 500 mg Filmtabletten* bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

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

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