

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciflox 250 mg-Filmtabletten
Ciflox 500 mg-Filmtabletten
Ciflox 750 mg-Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ciflox 250 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 291 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 250 mg Ciprofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 1,29 mg Natrium.

Ciflox 500 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 582 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 500 mg Ciprofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 2,58 mg Natrium.

Ciflox 750 mg-Filmtabletten

1 Filmtablette enthält 873 mg Ciprofloxacinhydrochlorid-Monohydrat entsprechend 750 mg Ciprofloxacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
1 Filmtablette enthält 1,74 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ciflox 250 mg-Filmtabletten

Weiß, runde Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ciflox 500 mg-Filmtabletten

Weiß, ovale Filmtabletten mit Bruchkerbe auf einer Seite.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Ciflox 750 mg-Filmtabletten

Weiß, ovale Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciflox-Filmtabletten sind zur Behandlung der folgenden Infektionen angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Vor Behandlungsbeginn sind besonders die verfügbaren Informationen zu Resistenzen zu beachten.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Erwachsene

- Untere Atemwegsinfektionen verursacht durch gramnegative Bakterien
 - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
Ciflox ist nur dann anzuwenden, 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 gramnegative Bakterien verursacht ist
- Harnwegsinfektionen
 - Unkomplizierte akute Zystitis: Ciflox ist nur dann anzuwenden, 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 einschließlich durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae* verursachte Fälle
- Infektionen des Gastrointestinaltrakts (z.B. Reisediarrhö)
- Intraabdominale Infektionen
- Durch gramnegative Bakterien verursachte Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes
- Maligne externe Otitis
- Infektionen der Knochen und Gelenke
- Prophylaxe invasiver Infektionen aufgrund von *Neisseria meningitidis*
- Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und Therapie)
- 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
Die Behandlung soll nur von einem in der Behandlung von zystischer Fibrose erfahrenen Arzt initiiert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
- Komplizierte Harnwegsinfektionen und akute Pyelonephritis
- Lungenmilzbrand (Prophylaxe nach Exposition und Therapie)

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 Ciprofloxacindosen und die begleitende Verabreichung weiterer geeigneter antibakterieller Substanzen.

Die Behandlung bestimmter Infektionen (z.B. entzündlicher Erkrankung des Beckens, intraabdominaler 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	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Infektionen der unteren Atemwege		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronische eitrige Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegs- infektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte akute Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich	3 Tage
		Bei präklimakterischen Frauen können 500 mg als Einzeldosis gegeben werden.	
	Komplizierte Zystitis, akute Pyelonephritis	500 mg 2-mal täglich	7 Tage

Anwendungsgebiete		Tagesdosis	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
	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 empfindlicher <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens aufgrund von empfindlichen <i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	mindestens 14 Tage
Gastrointestinale Infektionen und intraabdominale Infektionen	Durch bakterielle Erreger einschließlich <i>Shigella</i> spp. außer <i>Shigella enteriae</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 gramnegative Bakterien verursachte intraabdominale Infektionen	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	5 bis 14 Tage

Anwendungsgebiete	Tagesdosis	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Komplizierte Haut- und Hautstrukturinfektionen/komplizierte Haut- und Weichteilinfektionen 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, bei dem der Verdacht besteht, durch eine bakterielle Infektion bedingt zu sein. Ciprofloxacin soll gemäß offiziellen Empfehlungen mit geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	Die Therapie soll über den gesamten Zeitraum der Neutropenie fortgesetzt werden
Prophylaxe invasiver Infektionen aufgrund von <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
Lungenmilzbrand – Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung soll schnellstmöglich nach vermuteter oder bestätigter Exposition begonnen werden.	500 mg 2-mal täglich	60 Tage ab Bestätigung der <i>Bacillus anthracis</i> -Exposition

Kinder und Jugendliche

Anwendungsgebiete	Tagesdosis	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 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

Anwendungsgebiete	Tagesdosis	Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)
Lungenmilzbrand – Prophylaxe nach Exposition und kurative Behandlung für Personen, die in der Lage sind, oral behandelt zu werden, sofern klinisch erforderlich. Die Behandlung soll 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	20mg/kg Körpergewicht 2- mal täglich mit einer maximalen Einzeldosis von 750mg	Entsprechend der Art der Infektionen

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre

Patienten im höheren Lebensalter sollen 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
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung
30 bis 60	124 bis 168	250 bis 500 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	250 bis 500 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	250 bis 500 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	250 bis 500 mg alle 24 Std.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die Dosierung für Kinder mit eingeschränkter Nieren- und/oder Leberfunktion wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die 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 sollen nicht mit Milchprodukten (z.B. Milch, Joghurt) oder mit Mineralstoffen angereicherten Getränken (z.B. mit Calcium angereichertem 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, kann sie jederzeit, jedoch nicht später als 6 Stunden vor der nächsten geplanten Dosis, eingenommen werden. Wenn bis zur nächsten Dosis weniger als 6 Stunden verbleiben, ist die vergessene Dosis nicht einzunehmen und die Behandlung wird wie verordnet mit der nächsten geplanten Dosis fortgesetzt. Doppelte Dosen dürfen nicht eingenommen werden, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Chinolone oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Anwendung von Ciprofloxacin ist bei Patienten zu vermeiden, bei denen in der Vergangenheit schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwendung von chinolon- oder fluorchinolonhaltigen Arzneimitteln auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Die Behandlung dieser Patienten mit Ciprofloxacin soll nur dann begonnen werden, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgt ist.

Kinder und Jugendliche

Bei der Gabe von Ciprofloxacin bei Kindern und Jugendlichen sind die offiziellen Empfehlungen zu berücksichtigen. Eine Ciprofloxacin-Behandlung darf 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 Anwendung von Ciprofloxacin bei Kindern (Ciprofloxacin: n = 335, Durchschnittsalter = 6,3 Jahre; Kontrollgruppe: n = 349, Durchschnittsalter = 6,2 Jahre; Altersspanne = 1 bis 17 Jahre) traten bei 7,2% und 4,6% am Tag +42 Verdachtsfälle medikamenteninduzierter Arthropathie (gemäß klinischer Gelenkbefunde) auf. Die Nachuntersuchung ergab nach einem Jahr eine Inzidenz medikamenteninduzierter Arthropathie von 9,0% und 5,7%. Der Häufigkeitsanstieg der Arthropathie-Verdachtsfälle über die Zeit war zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant. Aufgrund möglicher unerwünschter Wirkungen auf Gelenke und/oder gelenknahe Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.8).

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 andauernde), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal auch mehrere, Körpersysteme betrafen (Bewegungsapparat, Nerven, Psyche und Sinnesorgane), unabhängig vom Alter und bereits bestehenden Risikofaktoren. Ciprofloxacin ist bei den ersten Anzeichen einer schwerwiegenden Nebenwirkung sofort abzusetzen und die Patienten sind anzuweisen, ihren verschreibenden Arzt zu Rate zu ziehen.

Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit grampositiven und anaeroben Erregern
Ciprofloxacin als Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen

Infektionen, die durch grampositive 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, Gonokokken-Urethritis, Zervizitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Isolate Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden.

Daher soll 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 soll Ciprofloxacin empirisch zusammen mit einem anderen geeigneten Antibiotikum (z.B. einem Cephalosporin) kombiniert werden, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* kann ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, muss die Therapie 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 Chinolon-Resistenzrate von *Escherichia coli* zu beachten.

Intraabdominale Infektionen

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

Reisediarrhö

Bei der Wahl von Ciprofloxacin muss 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 soll Ciprofloxacin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen gegeben werden.

Inhalation von Milzbrandserregern

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

Bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose

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

Komplizierte Harnwegs- und Nierenbeckeninfektionen

Eine Behandlung von Harnwegsinfektionen mit Ciprofloxacin soll 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 bis 17 Jahren teil.

Andere spezifische schwere Infektionen

Andere schwere Infektionen gemäß offiziellen 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 solchen 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 ist erforderlich.

Skelettmuskulatur

Ciprofloxacin soll 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.

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

Anhaltende, die Lebensqualität beeinträchtigende und potenziell irreversible schwerwiegende Nebenwirkungen

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

Tendinitis und Sehnenruptur

Ciprofloxacin ist generell bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnenerkrankungen/-beschwerden nicht anzuwenden, 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 ist daher zu vermeiden.

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

Photosensibilisierung

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

Sehstörungen

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

Zentrales Nervensystem

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Fälle von Status epilepticus wurden berichtet. Daher muss 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

Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu selbstgefährdendem Verhalten voranschreiten. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Periphere Neuropathie

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

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Fluorochinolonen, inklusive Ciflox, bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, wie z.B.:

- Angeborenes Long QT-Syndrom
- Gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die für eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt sind (z.B. Klasse IA- und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Unbehandeltes Elektrolyt-Ungleichgewicht (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesämie)
- Herzkrankheiten (z.B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

Ältere Patienten und Frauen können empfindlicher auf Arzneimittel, die das QT-Intervall verlängern, reagieren. Deshalb ist bei der Anwendung von Fluorochinolonen, einschließlich Ciflox, bei diesen Personen Vorsicht angebracht (siehe Abschnitte 4.2, 4.5, 4.8 und 4.9).

Aortenaneurysma, Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass nach Einnahme von Fluorchinolonen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Aortenaneurysmas und einer Aortendissektion, insbesondere bei älteren Menschen, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation besteht. Fälle von Aortenaneurysma und Dissektion, 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 sind Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung anzuwenden und andere Therapieoptionen sind bei folgenden Patienten in Erwägung zu ziehen:

- Patienten mit positiver Familienanamnese für Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern,
- Patienten mit diagnostiziertem Aortenaneurysma und/oder diagnostizierter Aortendissektion oder ein Herzklappenfehler,
- oder bei Vorliegen anderer Risikofaktoren bzw. prädisponierender Bedingungen
 - sowohl für Aortenaneurysmen und Dissektionen und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. Bindegewbserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behcet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
 - für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z.B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellarteriitis, oder bekannte Atherosklerose, oder Sjögren-Syndrom), oder zusätzlich
 - für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko für das Auftreten von Aortenaneurysmen und Dissektionen sowie deren Ruptur kann auch bei Patienten erhöht sein, die gleichzeitig mit systemischen Kortikosteroiden behandelt werden.

Bei plötzlichen Bauch-, Brust- oder Rückenschmerzen, bei Atemnot, bei neu auftretendem Herzklopfen oder bei Entwicklung von Ödemen am Bauch oder den Beinen, sind die Patienten anzuweisen, unverzüglich medizinische Hilfe aufzusuchen.

Gastrointestinaltrakt

Das Auftreten von schwerem und anhaltendem Durchfall während oder nach der Behandlung (einschließlich einiger Wochen nach der Behandlung) kann eine Antibiotika-assoziierte Colitis (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, sollen ausreichend Flüssigkeit erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins soll vermieden werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Da Ciprofloxacin weitgehend unverändert über die Niere ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, erforderlich, um eine Zunahme von Arzneimittelnebenwirkungen, bedingt durch eine Akkumulation von Ciprofloxacin, zu vermeiden.

Leber und Gallenwege

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

Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin ist bei diesen Patienten zu vermeiden, 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.

Dysglykämie

Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglukosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei älteren Diabetikern, 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 Blutglukosewerte empfohlen.

Cytochrom P450

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

Methotrexat

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

Interaktionen mit Laboruntersuchungen

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

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kortikosteroide

Das Risiko einer Tendinitis und Sehnenruptur ist erhöht bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden ist daher zu vermeiden.

Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:

Chelatkomplexbildung

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

Nahrungsmittel und Milchprodukte

Calcium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch soll 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 oralem Ciprofloxacin, so dass die maximale Plasmakonzentration in kürzerer Zeit erreicht wird. Die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin wurde nicht beeinflusst.

Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Arzneimitteln, die Omeprazol enthalten, führt zu einer geringfügigen Reduktion von $C_{\max}$ und AUC von Ciprofloxacin.

Arzneimittel mit bekannter Verlängerung des QT-Intervalls

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekannt für eine Verlängerung des QT-Intervalls sind (z.B. Klasse IA- und III-Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika), ist Ciprofloxacin, wie andere Fluorochinolone, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.4).

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 potenziert hypotensiver und sedativer Effekt verbunden.

Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin gehemmt werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmaspiegeln führen; 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-Serumkonzentrationen mit entsprechenden Nebenwirkungen führen, die selten lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Während der gleichzeitigen Anwendung müssen 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

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

Vitamin-K-Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin-K-Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. In vielen Berichten wurde die verstärkte Wirkung oraler Antikoagulantien bei Patienten mit der Behandlung von antibakteriellen Substanzen, insbesondere bei Fluorchinolonen, beschrieben.

Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Fluorchinolone verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist.

Eine häufigere INR-Überwachung bei Patienten, die mit einem Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Warfarin, Acenocumarol, Phenprocoumon oder Fluindion) behandelt werden, während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin ist anzuraten.

Glibenclamid

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

Duloxetin

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

Ropinirol

In einer klinischen Studie wurde gezeigt, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Ropinirol und Ciprofloxacin, einem moderaten 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

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

Clozapin

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

Olanzapin

Ciprofloxacin hemmt CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von Olanzapin führen, welches ebenfalls über dieses System metabolisiert wird.

Sildenafil

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

Agomelatin

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

Zolpidem

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin kann die Blutspiegel von Zolpidem erhöhen, daher wird die gleichzeitige Anwendung 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 soll die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Ciprofloxacin geht in die Muttermilch über. Wegen des möglichen Risikos von Gelenkschäden darf 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 angeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten die bei oraler und intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

Sehr häufig:	$\geq 1/10$
Häufig:	$\geq 1/100, < 1/10$
Gelegentlich:	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Selten:	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Sehr selten:
Nicht bekannt:

< 1/10.000
Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>		Mykotische Super- infektionen			
<u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombo- zytopenie Thrombo- zythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebens- bedrohlich) Knochenmark- depression (lebens- bedrohlich)	
<u>Erkrankungen des Immunsystems</u>			Allergische Reaktion Allergisches Ödem/ Angioödem	Anaphylak- tische Reaktion Anaphylak- tischer Schock (lebensbedroh- lich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrank- heitsähnliche Reaktion	
<u>Endokrine Erkrankungen</u>					Syndrom der inadäquaten Sekretion des anti- diuretischen Hormons (SIADH)
<u>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</u>		Appetitlosigkeit (Anorexie)	Hyperglykämie Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypo- glykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Psychiatrische Erkrankungen*</u>		Psychomoto- rische Hyperaktivität/ Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/ -überlegungen oder Suizid- versuchen und vollendetem Suizid – siehe Abschnitt 4.4) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (möglicherweise kulminierend in Suizidgedanken/ -überlegungen oder Suizidversuchen und vollendetem Suizid – siehe Abschnitt 4.4)	Manie, einschl. Hypomanie
<u>Erkrankungen des Nervensystems*</u>		Kopfschmerz Schwindel Schlafstörungen Geschmacks- störungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus – siehe Abschnitt 4.4) Vertigo	Migräne Koordinations- störung Gangstörung Störungen des Geruchsnervs Intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuro- pathie (siehe Abschnitt 4.4)
<u>Augen- Erkrankungen*</u>			Sehstörungen (z.B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
<u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*</u>			Tinnitus Hörverlust/ beeinträchtigtes Hörvermögen		
<u>Herz- erkrankungen***</u>			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de Pointes** (hauptsächlich berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT- Verlängerung) EKG QT- Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
<u>Gefäß- Erkrankungen***</u>			Vasodilatation Hypotonie Synkope	Vaskulitis	

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
<u>Erkrankungen des Gastrointesti- naltrakts</u>	Übelkeit Diarrhö	Erbrechen Gastrointesti- nale und abdominale Schmerzen Dyspepsie Blähungen	Antibiotika- assoziierter Durchfall einschließlich pseudo- membranöse Colitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)	Pankreatitis	
<u>Leber- und Gallen- erkrankungen</u>		Anstieg der Transaminasen Bilirubinanstieg	Leberfunktions- störung Gallenstauung (Gelbsucht) Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschreitend bis zum lebens- bedrohlichen Leberversagen – siehe Abschnitt 4.4)	
<u>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes</u>		Hautausschlag Juckreiz Urtikaria	Photosensibili- sierung (siehe Abschnitt 4.4)	Petechien Erythema multiforme Erythema nodosum Stevens- Johnson- Syndrom (potenziell lebensbedroh- lich) Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedroh- lich)	Akute generalisierte exanthemati- sche Pustulose (AGEP) Arzneimittelne- benwirkung mit Eosinophilie und Systemischen Syndromen (DRESS)

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
<u>Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen*</u>		Schmerzen der Skelett- muskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rücken- schmerzen, Brust- schmerzen) Gelenk- schmerzen	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskel- spannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne – siehe Abschnitt 4.4) Verschlimme- rung der Symptome einer <i>Myasthenia gravis</i> (siehe Abschnitt 4.4)	
<u>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>		Nierenfunktions- störung	Nierenversagen Hämaturie Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4) Tubulointersti- tielle Nephritis		
<u>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabrei- chungsort*</u>		Asthenie Fieber	Ödem Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
<u>Untersuchungen</u>		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Anormale Prothrombin- werte Amylaseanstieg		INR (International Normalised Ratio) erhöht bei Patienten, die mit Vitamin K- Antagonisten behandelt werden

* In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörungen, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie und Neuralgie, Ermüdung, psychiatrische Symptome (einschließlich Schlafstörungen, Angst, Panikanfällen, Depression und Suizidgedanken), eingeschränktes Erinnerungsvermögen und Konzentrationsbeeinträchtigung sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

** Diese Ereignisse wurden während der Postmarketing-Phase berichtet und vorwiegend bei Patienten beobachtet, die weitere Risikofaktoren für die QT-Verlängerung zeigten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Kinder und Jugendliche

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

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

4.9 Überdosierung

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

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

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

Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (< 10%) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone, Ciprofloxacin

ATC-Code: J01MA02

Wirkmechanismus

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

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

Resistenzmechanismus

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

Von plasmid-vermittelten, durch qnr-Gene codierten Resistenzen wurde berichtet.

Antibakterielles Wirkungsspektrum

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

EUCAST-Empfehlungen (Version 10.0, 01.01.2020)

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacterales</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Salmonella spp.</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Pseudomonas spp.</i>	S ≤ 0,001 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus aureus</i>	S ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Coagulase-negative staphylococci</i>	S ≤ 0,001 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Enterococcus spp.</i> ²	S ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	S ≤ 0,125 mg/l	R > 0,125 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i> ¹	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Campylobacter jejuni</i> und <i>coli</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium spp.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Aerococcus sanguinicola</i> und <i>urinae</i> ²	S ≤ 2 mg/l	R > 2 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
<i>Aeromonas spp.</i>	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

¹ Angaben gelten nur für die Prophylaxe von Meningokokkenkrankungen .

² Nur unkomplizierte Harnwegsinfekte

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

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

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

ÜBLICHERWEISE EMPFINDLICHE ERREGER
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp.* <i>Shigella</i> spp.* <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN
<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus</i> spp. *(2)
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter</i> spp. +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> <i>Peptostreptococcus</i> spp. <i>Propionibacterium acnes</i>
VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN

<u>Aerobe grampositive Mikroorganismen</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Aerobe gramnegative Mikroorganismen</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Anaerobe Mikroorganismen</u> Ausgenommen wie oben gelistet	
<u>Andere Mikroorganismen</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
* + (\$) (1)	Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate in den zugelassenen Indikationen nachgewiesen Resistenzrate $\geq 50\%$ in einem oder mehreren EU-Mitgliedstaaten Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen In tierexperimentellen Studien mit Inhalation von <i>Bacillus anthracis</i> Sporen konnte gezeigt werden, dass ein früher Beginn der Antibiotikatherapie nach Exposition das Ausbrechen der Erkrankung verhindern kann, wenn die Behandlung so aufgebaut ist, dass die Infektionsdosis der Sporen wieder unterschritten wird. Die empfohlene Anwendung beim Menschen basiert hauptsächlich auf <i>in vitro</i> Empfindlichkeitstestungen und auf tierexperimentellen Daten zusammen mit limitierten humanen Daten. Bei Erwachsenen wird eine Behandlung mit 500 mg Ciprofloxacin oral zweimal täglich über die Dauer von zwei Monaten als effektiv zur Prävention einer Milzbrandinfektion beim Menschen erachtet. Die Behandlung von Milzbranderregern kann der behandelnde Arzt den nationalen und/oder internationalen Leitlinien entnehmen. Methicillin-resistente <i>S. aureus</i> sind im Allgemeinen auch gegen Fluorchinolone resistent. Die Methicillin-Resistenzrate beträgt circa 20 bis 50% unter allen <i>Staphylokokken</i>-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 bis 2 Stunden maximale Konzentrationen im Serum. Einzeldosen von 100 bis 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 bis 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 bis 30%). Ciprofloxacin liegt im Blutplasma überwiegend in nicht ionisierter Form vor und hat ein großes Verteilungsvolumen im Steady-State von 2 bis 3 l/kg Körpergewicht. Ciprofloxacin erreicht hohe Konzentrationen in verschiedenen Geweben wie Lungengewebe (Epithelflüssigkeit, Alveolarmakrophagen, Biopsiegewebe), Nasennebenhöhlen, entzündeten Läsionen (Kantharidinblasenflüssigkeit) und Urogenitaltrakt (Urin, Prostata, Endometrium), wo Gesamtkonzentrationen erreicht werden, die oberhalb der Plasmakonzentrationen liegen.

Biotransformation

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

allerdings deutlich niedriger als die der Muttersubstanz ist. Ciprofloxacin ist als moderater Inhibitor des CYP450 1A2 Isoenzym bekannt.

Elimination

Ciprofloxacin wird im Wesentlichen unverändert sowohl renal als auch in geringerem Umfang fäkal ausgeschieden. Die Serumeliminationshalbwertszeit von Patienten mit normaler Nierenfunktion beträgt ca. 4 bis 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 und 300 ml/kg/h, und die Gesamtkörper-Clearance beträgt 480 bis 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 bis 8,3 mg/l) während im Vergleich dazu bei Kindern von 1 bis 5 Jahren $C_{\max}$ bei 7,2 mg/l (Bereich 4,7 bis 11,8 mg/l) lag. Die AUC-Werte in den genannten Altersgruppen betrugen 17,4 mg*h/l (Bereich 11,8 bis 32,0 mg*h/l) und 16,5 mg*h/l (Bereich 11,0 bis 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 bis 5 Stunden berechnet, und die Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Suspension beträgt ca. 50 bis 80%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Gelenkverträglichkeit:

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Povidon (K25)
Carboxymethylstärke-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliziumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Hypromellose
Talkum
Titandioxid (E 171)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC-PVDC-Aluminium) mit 10 und 20 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ciflox 250 mg-Filmtabletten: 1-24760

Ciflox 500 mg-Filmtabletten: 1-24761

Ciflox 750 mg-Filmtabletten: 1-24762

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 4. Dezember 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.