ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ciprofloxacin 1A Pharma 250 mg - Filmtabletten
Ciprofloxacin 1A Pharma 500 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ciprofloxacin 1A Pharma 250 mg – Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 250 mg Ciprofloxacin (als Hydrochlorid Monohydrat).

Ciprofloxacin 1A Pharma 500 mg – Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 500 mg Ciprofloxacin (als Hydrochlorid Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

250 mg: Weiße runde Filmtablette mit Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung "cip 250" auf einer Seite
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

500 mg: Weiße längliche Filmtablette mit Bruchkerbe auf beiden Seiten und Prägung "cip 500" auf einer Seite
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ciprofloxacin 1A Pharma – 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.

Erwachsene

- untere Atemwegsinfektionen verursacht durch Gram-negative Bakterien
  - Exazerbationen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)
    - Bei Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn die Verwendung anderer antibakterieller Wirkstoffe, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden, als ungeeignet erachtet wird.
  - bronchopulmonale Infektionen bei zystischer Fibrose oder bei Bronchiektasen
  - Pneumonie
- chronisch eitrige Otitis media
- akute Exazerbation der chronischen Sinusitis, insbesondere wenn sie durch Gram-negative Bakterien verursacht ist
- unkomplizierte akute Zystitis

  - Bei unkomplizierter akuter Blasenentzündung sollte Ciprofloxacin nur angewendet werden, wenn es als ungeeignet erachtet wird, andere antibakterielle Mittel zu verwenden, die üblicherweise zur Behandlung dieser Infektionen empfohlen werden.
- akute Pyelonephritis
- komplizierte Harnwegsinfekte
- bakterielle Prostatitis
- Infektionen des Genitaltrakts
  - Gonokokken-Urethritis und Zervizitis verursacht durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*
  - Epididymoorchitis einschließlich Fällen durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*
  - Entzündliche Erkrankungen des Beckens einschließlich Fällen durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*
- 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 auch zur Behandlung von neutropenischen Patienten mit vermutlich bakteriell bedingtem Fieber eingesetzt werden.

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 darf 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).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

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*) erfordert 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 in mg**	**Gesamtbehandlungsdauer (eventuell einschließlich einer anfänglichen parenteralen Behandlung mit Ciprofloxacin)**
Infektionen der unteren Atemwege		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der oberen Atemwege	Akute Exazerbation einer chronischen Sinusitis	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Chronische eitrige Otitis media	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
	Maligne externe Otitis	750 mg 2-mal täglich	28 Tage bis zu 3 Monate
Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.4)	Unkomplizierte akute Zystitis	250 mg 2-mal täglich bis 500 mg 2-mal täglich	3 Tage
		Bei präklimakterischen Frauen kann 500 mg als Einzeldosis gegeben werden	
	Komplizierte Zystitis, 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 durch empfindliche *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg als Einzeldosis	1 Tag (Einzeldosis)
	Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens inklusive Fälle verursacht durch *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	500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	5 bis 14 Tage

	intraabdominale Infektionen		
Infektionen der Haut und des Weichteilgewebes		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	7 bis 14 Tage
Infektionen der Knochen und Gelenke		500 mg 2-mal täglich bis 750 mg 2-mal täglich	höchstens 3 Monate
Neutropenische Patienten mit vermutlich bakteriell bedingtem Fieber. 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 (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
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	Serum-Kreatinin	Orale Dosis
[ml/min/1,73m²]	[µmol/l]	[mg]
> 60	< 124	Siehe übliche Dosierung.
30–60	124 bis 168	250-500 mg alle 12 Std.
< 30	> 169	250-500 mg alle 24 Std.
Patienten unter Hämodialyse	> 169	250-500 mg alle 24 Std. (nach Dialyse)
Patienten unter Peritonealdialyse	> 169	250-500 mg alle 24 Std.

Für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

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

Art der Anwendung
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.

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).

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.

Schwere Infektionen und gemischte Infektionen mit Gram-positiven und anaeroben Erregern
Ciprofloxacin Monotherapie ist für die Behandlung von schweren Infektionen und solchen Infektionen, die durch Gram-positive oder anaerobe Erreger verursacht sein könnten, nicht

geeignet. In derartigen Fällen muss Ciprofloxacin mit anderen geeigneten antibakteriellen Substanzen kombiniert werden.

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

Infektionen des Genitaltraktes
Gonokokken-Urethritis, Zervizitis, Epididymoorchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolon-resistente *Neisseria gonorrhoeae* Stämme verursacht werden.
Deshalb sollte Ciprofloxacin für die Behandlung einer Gonokokken-Urethritis oder Zervizitis nur herangezogen werden, wenn Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* Stämme ausgeschlossen werden können.

Bei Epididymoorchitis und entzündlichen Erkrankungen des Beckens sollte Ciprofloxacin empirisch nur in Kombination mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz (z. B. einem Cephalosporin) in Betracht gezogen werden, es sei denn, Ciprofloxacin-resistente *Neisseria gonorrhoeae* können ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, sollte die Therapie überdacht werden.

Harnwegsinfektionen
Die Fluorchinolon-Resistenz von *Escherichia coli* – dem am häufigsten bei Harnwegsinfektionen beteiligten Erreger – variiert innerhalb der Europäischen Union. Den verschreibenden Ärzten wird empfohlen, die lokale Prävalenz der Resistenz von *Escherichia coli* gegenüber Fluorchinolon zu berücksichtigen.
Es ist zu erwarten, dass eine Einzeldosis Ciprofloxacin, welche in Fällen einer unkomplizierten Zystitis bei präklimakterischen Frauen angewendet werden kann, weniger wirksam ist als eine längere Behandlungsdauer. Dies muss umso mehr aufgrund des steigenden Resistenzgrades von *Escherichia coli* gegenüber Chinolon berücksichtigt werden.

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

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

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

Inhalation von 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 bezüglich der Behandlung von Anthrax erfolgen.

Pädiatrische Population
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.

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

Tendinitis und Sehnenruptur
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. 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.
Bei Patienten mit *Myasthenia gravis* sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden, da sich die Symptomatik verschlechtern könnte (siehe Abschnitt 4.8).

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

Zentrales Nervensystem
Von Ciprofloxacin ist wie auch von anderen Chinolonen bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Fälle von Status epilepticus wurden berichtet. Daher sollte Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu Suizidgedanken bis hin zu Suizidversuchen und Suizid führen. Wenn solche Fälle auftreten, 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 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).

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

Herzerkrankungen
Bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Verlängerung des QT-Intervalls, z. B.:
- kongenitales Long-QT-Syndrom
- gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern (z. B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- unbehandeltes Elektrolytungleichgewicht (z. B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Bradykardie)

muss die Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, mit Vorsicht erfolgen.

Ältere Patienten und Frauen reagieren möglicherweise empfindlicher auf Arzneimittel, die das QTc-Intervall verlängern. Daher ist bei der Anwendung von Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, bei diesen Bevölkerungsgruppen Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.2 „Ältere Patienten“, 4.5, 4.8, 4.9).

Aortenaneurysma, Aortendissektion und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz
Epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektion, insbesondere bei älteren Patienten, und von Aorten- und Mitralklappenregurgitation nach der Einnahme von Fluorchinolonen. 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 sollten Fluorchinolone nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung und nach der Berücksichtigung anderer Behandlungsoptionen bei Patienten angewandt werden, die eine positive Familiengeschichte von Aneurysmen oder angeborenen Herzklappenfehlern haben, oder Patienten, bei denen vorbestehende Aortenaneurysmen und/oder Dissektionen oder ein Herzklappenfehler diagnostiziert wurden, oder andere Risikofaktoren oder vorbelastende Umstände bestehen,

- sowohl für Aortenaneurysmen, Dissektionen und Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z. B. Bindegewebserkrankungen wie das Marfan-Syndrom oder Ehlers-Danlos-Krankheit, Turner-Syndrom, Behçet-Krankheit, Bluthochdruck, rheumatoide Arthritis) oder zusätzlich
- für Aortenaneurysmen und Dissektionen (z. B. Gefäßerkrankungen wie Takayasu-Arteriitis oder Riesenzellenarteriitis, oder bekannte Artherosklerose, oder Sjörgen-Syndrom), oder zusätzlich
- für Herzklappenregurgitation/-insuffizienz (z.B. infektiöse Endokarditis).

Das Risiko von Aortenaneurysmen und Dissektionen 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.

Dysglykämie
Wie bei allen Chinolonen sind Abweichungen der Blutglucosewerte, einschließlich Hypo- und Hyperglykämie, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8), üblicherweise bei 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 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 hauptsächlich unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, muss die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wie in Abschnitt 4.2 beschrieben angepasst werden, um eine Verstärkung der Nebenwirkungen durch die 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 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 CYP1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetin, Agomelatin). Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher sollten Patienten, die diese Substanzen gleichzeitig mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z. B. Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:

Arzneimittel die das QT-Intervall verlängern
Patienten die Arzneimittel einnehmen, welche das QT-Intervall verlängern (z.B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) dürfen Ciprofloxacin, wie auch andere Fluorchinolone nur mit Vorsicht einnehmen (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 H2-Rezeptorblocker.

Nahrungsmittel und Milchprodukte
Kalzium als Bestandteil einer Mahlzeit beeinflusst die Resorption des Wirkstoffs nur unwesentlich, jedoch sollte die gleichzeitige Einnahme von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z. B. Milch, Joghurt, mit Kalzium 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 Ciprofloxacin (oral). Dadurch verkürzt sich die Zeitspanne bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration. Ein Effekt auf die Bioverfügbarkeit konnte nicht beobachtet werden.

Omeprazol
Die gleichzeitige Verabreichung von Ciprofloxacin und Arzneimitteln die Omeprazol beinhalten, führt zu einer leichten Reduktion der C_{max} und der 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 Wirkstoffspiegel empfohlen wird.

Ciclosporin
Bei der gleichzeitigen Verabreichung von Ciprofloxacin und Arzneimitteln die Ciclosporin enthalten, wurde eine vorübergehende Erhöhung der Serumkreatininkonzentration beobachtet. Daher ist es notwendig die Serumkreatininkonzentration dieser Patienten öfters (zweimal pro Woche) zu kontrollieren.

Vitamin K Antagonisten
Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Vitamin K Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie

Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß der durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist. Der INR-Wert sollte während und kurz nach Beendigung der gleichzeitigen Verabreichung von Ciprofloxacin und Vitamin K Antagonisten (z.B. Warfarin, Acenocoumarol, Phenprocoumon, Fluindion) häufiger kontrolliert werden.

Duloxetin
In klinischen Studien wurde gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Duloxetin mit starken Hemmern der CYP450 1A2 Iso-enzyme wie Fluvoxamin zu einer Erhöhung der AUC und C_{max} von Duloxetin führen kann. Obwohl keine klinischen Daten für mögliche Interaktionen mit Ciprofloxacin verfügbar sind, können ähnliche Effekte bei gleichzeitiger Verabreichung 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
Bei gesunden Probanden, wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Lidocain und Ciprofloxacin, einem moderaten Hemmer der CYP450 1A2 Iso-enzyme, eine Reduktion der Clearance von intravenös verabreichtem Lidocain um 22 % beobachtet. Obwohl Lidocain gut vertragen wurde, kann bei gleichzeitiger Verabreichung möglicherweise eine Interaktion mit Ciprofloxacin auftreten, welche von Nebenwirkungen begleitet ist.

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 die AUC von Sildenafil wurden bei gesunden Probanden nach der Einnahme von 50 mg bei gleichzeitiger Einnahme mit 500 mg Ciprofloxacin in etwa verdoppelt. Daher ist bei der Verschreibung von Ciprofloxacin Vorsicht geboten und Risiken und Nutzen zu überdenken wenn gleichzeitig Sildenafil eingenommen wird.

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

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

4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter 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 soll Ciprofloxacin während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen. Daher können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichteten 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.

Systemorgan-klasse	**Häufig** ≥ 1/100 bis < 1/10	**Gelegentlich** ≥ 1/1.000 bis < 1/100	**Selten** ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	**Sehr selten** < 1/10.000	**Häufigkeit nicht bekannt** (kann aus verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Superinfektionen			
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombo-zytopenie, Thrombo-zytämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebens - bedrohlich), Knochenmark-depression (lebens-bedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Allergisches Ödem / Angioödem	Anaphylak-tische Reaktion, Anaphylak-tischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe	

				Abschnitt 4.4), serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Endokrine Erkrankungen					Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH)
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Appetit-losigkeit	Hyperglykämie, Hypoglykämie (siehe Abschnitt 4.4)		Hypoglykämisches Koma (siehe Abschnitt 4.4)
Psychiatrische Erkrankungen*		Psychomoto-rische Hyperaktivität / Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Albträume, Depressionen (möglicherweise bis hin zu Suizidgedanken, Suizidversuchen und Suizid) (siehe Abschnitt 4.4), Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (möglicherweise bis hin zu Suizidgedanken, Suizidversuchen und Suizid) (siehe Abschnitt 4.4)	Manie, Hypomanie
Erkrankungen des Nervensystems*		Kopfschmerzen, Benommenheit, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Zittern, Krampfanfälle (einschließlich Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinations-störung, Gangstörung, Störungen des Geruchsnervs, intrakranieller Hochdruck und Pseudotumor cerebri	Periphere Neuropathie und Polyneuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augen-erkrankungen*			Sehstörungen (z.B. Doppeltsehen)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths*			Tinnitus, Hörverlust / beeinträchtigtes Hörvermögen		
Herzerkran-kungen**			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsades de Pointes (hauptsächlich beobachtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT-Verlängerung),

					EKG-QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).
Gefäßerkrankungen**			Vasodilatation, Hypotonie, Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließlich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastrointestinale und abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Blähungen	Antibiotika-assoziierter Durchfall einschließlich pseudomembranöse Kolitis	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), Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	Akutes, generalisiertes, pustulöses Exanthem (AGEP) DRESS
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z. B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen), Gelenkschmerzen	Myalgie, Arthritis, gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Muskelschwäche, Tendinitis, Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimmerung der Symptome einer Myastenia gravis (siehe Abschnitt 4.4)	

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstörung	Nierenversagen, Hämaturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (Hyperhydrose)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	vermehrter Amylaseanstieg		Erhöhter INR-Wert (bei Patienten die mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden)

*In sehr seltenen Fällen wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Chinolonen und Fluorchinolonen von anhaltenden (über Monate oder Jahre andauernden), die Lebensqualität beeinträchtigenden und potenziell irreversiblen schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet, die verschiedene, manchmal mehrere, Systemorganklassen und Sinnesorgane betrafen (einschließlich Nebenwirkungen wie Tendinitis, Sehnenruptur, Arthralgie, Schmerzen in den Extremitäten, Gangstörung, Neuropathien mit einhergehender Parästhesie, Depression, Ermüdung, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Schlafstörungen sowie Beeinträchtigung des Hör-, Seh-, Geschmacks- und Riechvermögens), in einigen Fällen unabhängig von bereits bestehenden Risikofaktoren (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 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: Benommenheit, Zittern, Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfälle, Halluzinationen, Verwirrtheit, abdominale Beschwerden, beeinträchtigte Nieren- und Leberfunktion sowie Kristallurie und Hämaturie. Es wurde von reversiblen Nieren-Toxizitäten berichtet.

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen, wie z. B. Magenspülung 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 magnesiumhaltige Antazida können die Resorption von überdosiertem Ciprofloxacin theoretisch verringern.
Lediglich eine geringe Menge an Ciprofloxacin (<10 %) wird mittels Hämodialyse oder Peritonealdialyse entfernt.

Im Fall einer Überdosierung muss eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wegen einer möglichen QT-Intervall-Verlängerung sollten EKG-Untersuchungen durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorochinolone, ATC-Code: J01MA02

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

Resistenzmechanismus
In vitro Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluoroquinolonen 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 für MHK-Grenzwerte (EUCAST Klinische Grenzwertetabelle v.4.0, gültig ab 2014-01-01)

Erreger	**Empfindlich**	**Resistent**
Enterobactericeae	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Pseudomonas spp.	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
Acinetobacter spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Enterococcus spp.	S ≤ 4 mg/l	R > 4 mg/l
Streptococcus Gruppen A, B, C und G	-	-
Streptococcus pneumonia[2]	S ≤ 0,12	R > 2 mg/l
Viridans Gruppe Streptococci	-	-
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,5 mg/l[3]	R > 0,5 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis[4]	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Gram-positive Anaerobier	-	-
Gram-negative Anaerobier	-	-
Pasteurella multocida	S ≤ 0.06 mg/l	R > 0.06 mg/l
Campylobacter jejuni und *coli*	S ≤ 0.5 mg/l	R > 0.5 mg/l
Corynebacterium spp. ausgenommen Corynebacterium diphtheriae	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte[5]	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

[1] Grenzwerte beziehen sich auf eine Hochdosistherapie

[2] Wildstämme von *S. pneumoniae* werden als nicht empfindlich gegenüber Ciprofloxacin eingestuft und werden daher als intermediate kategorisiert.

[3] Isolate mit MHK-Werten über dem Empfindlichkeits-Grenzwert sind sehr selten oder wurden bis jetzt nicht berichtet. Die Identifizierung und antimikrobiellen Empfindlichkeitstests bei jedem dieser Isolate muss wiederholt und wenn sich das Ergebnis bestätigt muss der Stamm an ein Referenzlabor geschickt werden. Bis zu dem Zeitpunkt, wo ein Hinweis auf eine klinische Response für Isolate mit MHK-Werten über dem derzeitigen Resistenz-Grenzwert besteht, sollten diese als resistent eingestuft werden.

[4] Grenzwerte beziehen sich nur auf die Anwendung zur Prophylaxe einer Meningokokken-Erkrankung

[5] Grenzwerte beziehen sich auf eine orale Dosis von 500 mg x 2 (oder 250 mg x 2 bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen) bis 750 mg x 2 und einer intravenösen Dosis von 400 mg x 2 bis 400 mg x 3.

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

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

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 urealitycum*
* 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 Staphylokokkenerregern 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 Serumeliminationshalbwertzeit 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 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, 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

Tablettenkern:
Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon 25000
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Stearinsäure
Magnesiumstearat
Croscarmellose-Natrium

Tablettenüberzug:
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ciprofloxacin 250 mg - Filmtabletten
6, 10, 12, 14, 20, 28 und 100 Filmtabletten in PVC/Aluminium- oder PP/Aluminium-Blisterpackungen.
Klinikpackungen mit 20, 30, 50 (10 x 5) und 160 Filmtabletten.

Ciprofloxacin 500 mg - Filmtabletten
10, 12, 14, 16, 20, 28, 50 (10 x 5) und 100 Filmtabletten in PVC/Aluminium- oder PP/Aluminium-Blisterpackungen.
Klinikpackungen mit 20, 30, 100, 120 und 160 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ciprofloxacin 250 mg – Filmtabletten **Z.Nr.:** 1-24657
Ciprofloxacin 500 mg – Filmtabletten **Z.Nr.:** 1-24658

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. September 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Jänner 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten