

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Fluorchinolone, Gruppe 2, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 14. April 2011

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss.....	2
B	Bewertungsverfahren	3
1	Bewertungsgrundlagen	3
2	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	3
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahme-	
	verfahrens.....	4
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	5
2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen	20
3	Auswertung der Stellungnahmen	20
3.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen	20
3.2	Würdigung der Stellungnahmen.....	20
3.3	Fazit.....	20

A Tragende Gründe und Beschluss

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Fluorchinolone, Gruppe 2“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 7. Dezember 2010 bis 14. Januar 2011 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Ubiestraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-08)

Datum:
7. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 00 06, 10590 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, in Stufe 2
(Eingruppierung Wirkstoff und Darreichungsform)
 - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
(Eingruppierung Wirkstoff/Salz)
 - o Fluorchinolone, Gruppe 2, in Stufe 2
(Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

14. Januar 2011

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben.
Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>	Nr.	Feldbezeichnung	Text
	1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
		TI:	(Titel)
		SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Tabellen - Vorlage „Literaturverzeichnis“

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Darreichungsform
Stufe: 2

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparate-name	Hersteller	Festbetragsgruppe
Fluorchinolone Ciprofloxacin	Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung	1500 mg = 0,3 wvg (3 St) (wvg = Gesamtwirkstärke pro Packung : Vergleichsgröße)	1	Utiminx	Rottapharm Madaus	2

Anlage

Wirkstoffgruppe: Fluorchinolone

Festbetragsgruppe 2

orale, abgeteilte Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, **Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Ciprofloxacin Ciprofloxacin hydrochlorid-1-Wasser Ciprofloxacin lactat	4677
Levofloxacin Levofloxacin-0,5-Wasser	3046
Ofloxacin	2165

Wirkstoff	Ciprofloxacin
Präparat	Utiminx
Hersteller	Rottapharm Madaus
Darreichungsform	Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Gesamtwirkstärke	1500 mg = 0,3 wvg (3 St)
Packungsgröße	1

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches.

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010

Fluorchinolone

Gruppe: 2

Faktor

0,7

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Filmtabletten

<u>Wirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Ciprofloxacin	CFXC	4677
Ciprofloxacin hydrochlorid-1-Wasser		
Ciprofloxacin lactat		
Levofloxacin	LFXC	3046
Levofloxacin-0,5-Wasser		
Ofloxacin	OFXC	2165

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Zuzahlungs- befreiungsgrenz
0,1	1	10,31	10,10
0,2	1	10,89	10,51
0,3	1	11,45	10,91
0,4	1	12,01	11,29
0,5	1	12,55	11,69
0,6	1	13,08	12,05
0,7	1	13,61	12,42
0,8	1	14,14	12,80
0,9	1	14,65	13,15
1,1	1	15,67	13,85
1,5	1	17,67	15,27
1,6	1	18,16	15,61
1,7	1	18,65	15,95
1,8	1	19,14	16,29
2,1	1	20,59	17,30
3	1	24,86	20,29
3,2	1	25,80	20,96
3,7	1	28,11	22,57

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010**Fluorchinolone**

		Gruppe: 2	Faktor	0,7
Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Zuzahlungs- befreiungsgrenz	
4,6	1	32,20	25,44	
9,2	1	52,43	39,59	

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

WINAPO Lauer-Taxe

Stand: 15.09.2010

15.09.2010 14:17:12

Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6140920	UTIMINX 500mg Tabl.m.veraend.Wirksto	3	St	ROTTA	N1	---	13,95	5,00

WINAPO Lauer-Taxe

Stand: 15.09.2010

15.09.2010 14:17:36

UTIMINX 500mg Tabl.m.veraend.Wirkstofffreisetz.							3 St	ROTTA
P6140920	Arzneimittel, Verschr.pflicht							im Handel

Anbieter:

Anbiaternummer 5253
 Name Rottapharm Madaus GmbH
 Kurzbezeichnung ROTTA
 Listen-/Etiketten-Bezeichnung Rottapharm Mad.

Bereich Hauptadresse
 Straße Colonia Allee 15
 Ort 51067 Köln
 Telefon 02 21/ 89 98-0
 Telefax 02 21/ 89 98-7 01
 E-Mail info@rottapharm-madaus.de
 Internet www.rottapharm-madaus.de

Bereich Retouren
 Straße Lütticher Str. 5
 Ort 53842 Troisdorf

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Utiminx 500 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält: 582 mg Ciprofloxacinhydrochlorid, entsprechend 500 mg Ciprofloxacin.

Sonstige Bestandteile:
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Blaue, ovale Filmtabletten (18 × 10 mm), auf der einen Seite mit der Markierung „500“ und auf der anderen Seite mit der Markierung „DMI“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Akute unkomplizierte Harnwegsinfektion (akute Zystitis) der Frau. Ciprofloxacin kann als Alternative zu Arzneimitteln der ersten Wahl empfohlen werden, wenn dies durch individuelle bzw. regionale Angaben zu Resistenzen angezeigt ist.

Frauen, die mit Fluorchinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, innerhalb von 6 Monaten vor der aktuellen Diagnosestellung der akuten Zystitis behandelt wurden, sollte ein Arzneimittel einer anderen Gruppe verschrieben werden.

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

500 mg einmal täglich unverzüglich nach der Hauptmahlzeit, vorzugsweise abends, über 3 Tage. Wenn die Einnahme nüchtern erfolgt oder mit einer leichten, fettarmen Mahlzeit, besteht das Risiko einer verminderten oder ausbleibenden Wirkung.

Die Tabletten sind unzerkaut mit 250 ml Wasser einzunehmen. Sie dürfen niemals zerteilt, zerdrückt oder gekaut werden.

Die Einnahme von Utiminx 500 mg sollte mindestens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach **Produkten erfolgen, die multivalente Kationen enthalten**, wie Magnesium oder Aluminium (Antacida), Sucralfat, gepufferte Didanosin Kautabletten oder orale Nährstofflösungen, Milchprodukte oder andere mit Kalzium, Eisen oder Zink angereicherte Nahrungsmittel (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wurde, sollten die Patienten angewiesen werden, zum Ausgleich einer vergessenen einzelnen Dosis bei der nächsten Einnahme nicht die doppelte Dosis zu nehmen. Falls sie eine Dosis vergessen, sollten sie instruiert werden, baldmöglichst die übliche Dosis Utiminx 500 mg zu nehmen und die Behandlung wie verordnet fortzusetzen. Ist jedoch fast der Zeitpunkt für die Einnahme der nächsten Dosis gekommen, sollten Sie aufgegeben werden, die vergessene Dosis zusammenzufassen.

nicht einzunehmen, sondern wie gewohnt mit der Einnahme fortzufahren. Dabei ist darauf zu achten, dass die Patienten die dreitägige Behandlung vollständig abschließen.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten:**

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren mit normaler Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung:

Bei Patienten mit leichter (Cl_{Cr} > 51 – 80 ml/min) und mittelschwerer (Cl_{Cr} = 30 – 50 ml/min) Nierenfunktionsstörung, die an unkomplizierten Harnwegsinfektionen leiden und mit Utiminx 500 mg behandelt werden, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Ciprofloxacin wird vornehmlich über die Niere ausgeschieden, das Arzneimittel wird aber auch metabolisiert und über das Leber-Galle-System und den Darm ausgeschieden. Diese wechselseitigen Pfade der Arzneimitteleliminierung scheinen die verminderte renale Ausscheidung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auszugleichen. Utiminx 500 mg sollte jedoch nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Cr} < 30 ml/min) angewendet werden, da die Wirksamkeit von Utiminx 500 mg an diesen Probanden nicht untersucht wurde.

Leberfunktionsstörung:

Bei Patienten mit stabiler chronischer Zirrhose ist keine Anpassung der Utiminx 500 mg Dosierung erforderlich. Die Kinetik von Ciprofloxacin bei Patienten mit akuter Leberinsuffizienz wurde jedoch nicht vollständig geklärt.

Kinder und Jugendliche:

Utiminx 500 mg darf bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, siehe Abschnitt 4.4.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ciprofloxacin, andere Chinolone oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1).
- Gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Tizanidin (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, bei denen eine operative Magenverkleinerung vorgenommen wurde.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**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 anamnestisch nachgewiesenen Sehnerkrankungen/-beschwerden, die mit einer Chinolonbehandlung assoziiert sind. Unter Behandlung mit Ciprofloxacin kann es bereits innerhalb der ersten 48 Stunden nach Behandlungsbeginn zu einer manchmal beidseitigen Tendinitis und Sehnenruptur (insbesondere der Achillessehne) kommen. Das Risiko

ko einer Tendinopathie kann bei älteren Patienten oder bei Patienten, die gleichzeitig mit Kortikosteroiden behandelt werden, erhöht sein (siehe Abschnitt 4.8).

Bei jeglichem Anzeichen einer Tendinitis (z.B. schmerzhafte Schwellung, Entzündung) sollte die Behandlung mit Ciprofloxacin sofort abgesetzt werden. Es sollte darauf geachtet werden, dass die betroffene Extremität ruhig gestellt wird.

Bei Patienten mit *Myasthenia gravis* sollte Ciprofloxacin mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Photosensibilisierung

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

Zentrales Nervensystem

Von Chinolonen ist bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. 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 selbstgefährdendem Verhalten voranschreiten. In diesen Fällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen.

Es wurden Fälle von Polyneuropathie (beruhend auf beobachteten neurologischen Symptomen wie Schmerz, Brennen, sensorische Störungen oder Muskelschwäche, allein oder in Kombination), bei Patienten, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden, berichtet. Die Behandlung mit Ciprofloxacin sollte bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Taubheit und/oder Schwäche, abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzerkrankungen

Da unter der Behandlung mit Ciprofloxacin Fälle von QT-Verlängerung berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8), sollte die Anwendung bei Patienten mit einem Risiko für Torsades-Pointes- Arrhythmien nur mit besonderer Vorsicht erfolgen.

Gastrointestinaltrakt

Das Auftreten von schwerer und anhaltender Diarrhö 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.

Angesichts der Größe der Tablette sollten Patienten mit Dysphagie Utiminx 500 mg nicht einnehmen.

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.

Leber und Gallenwege

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

Glucose-6-Phosphatdehydrogenase-mangel

Hämolytische Reaktionen unter der Behandlung mit Ciprofloxacin wurden bei Patienten mit Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel berichtet. Ciprofloxacin sollte bei diesen Patienten vermieden werden, außer, der potentielle Vorteil überwiegt das mögliche Risiko. In solchen Fällen ist das mögliche 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 von diesem Enzym metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Ropinirol, Tizanidin). Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher sollten Patienten, die diese Substanzen zusammen mit Ciprofloxacin einnehmen, engmaschig auf klinische Zeichen der Überdosierung hin überwacht werden, und Bestimmungen der Serumkonzentrationen (z.B. von Theophyllin) können erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Methotrexat

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

Interaktionen bei Laboruntersuchungen

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

Kinder und Jugendliche

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den gewichtstragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten, doppeltblind 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:

Chelatkomplexbildung

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z.B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringert die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb sollte Utiminx 500 mg mindestens 4 Stunden vor oder 2 Stunden nach diesen Präparaten eingenommen werden. Dieses Zeitfenster unterscheidet sich von dem anderer oraler Ciprofloxacin-Zubereitungen, da Utiminx 500 mg zur optimalen Wirkstoffresorption für 6 Stunden im Magen verbleiben muss (siehe Abschnitt 4.2). 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 der Verzehr von Milchprodukten oder mineralstoffangereicherten Getränken (z.B. Milch, Joghurt, mit Kalzium angereicherter Orangensaft) und die gleichzeitige Gabe von 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 erhöht die Serumkonzentrationen von Ciprofloxacin.

Omeprazol

Die Gabe von Omeprazol zur höchstmöglichen Hemmung der Magensäuresekretion beeinträchtigt nicht die Geschwindigkeit und das Maß der Resorption von Utiminx 500 mg. Omeprazol sollte verordnungsgemäß eingenommen werden und Utiminx 500 mg sollte mit einer Hauptmahlzeit, vorzugsweise abends, genommen werden.

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 wurde ein Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration beobachtet

(C_{max}-Anstieg: 7fach, Bereich: 4–21fach; AUC-Anstieg: 10fach, Bereich: 6–24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein potenziertes hypotensives und sedatives Effekt verbunden.

Methotrexat

Der renale tubuläre Methotrexattransport kann durch die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin inhibiert werden und so zu erhöhten Methotrexatplasmaspiegeln führen und dies kann das Risiko Methotrexatbedingter 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).

Anderer Xanthin-Derivate

Nach gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin und Koffein oder Pentoxifyllin (Oxpentifyllin) wurden erhöhte Serumkonzentrationen dieser Xanthin-Derivate berichtet.

Phenytol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Phenytoin kann zu erhöhten oder verminderten Phenytoin-Serumkonzentrationen führen; aus diesem Grund wird eine Überwachung der Arzneimittelspiegel empfohlen.

Orale Antikoagulantien

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Warfarin kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. In vielen Berichten wurde die verstärkte Wirkung oraler Antikoagulantien bei Patienten unter der Behandlung mit antibakteriellen Substanzen, einschließlich Fluorchinolone, 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 Ciprofloxacin gleichzeitig mit einem oralen Antikoagulant erhalten, wird während oder kurz nach der Verabreichung empfohlen.

Ropinirol

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

Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von 250 mg Ciprofloxacin und Clozapin über 7 Tage führte zu einem Anstieg der Serumkonzentration

nen 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).

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 hinsichtlich der Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren wurden unter Chinoloneexposition Auswirkungen auf den unausgebildeten Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel

des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3). Als Vorsichtsmaßnahme sollte die Anwendung von Ciprofloxacin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

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

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

Utminx hat einen geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Aufgrund seiner neurologischen Wirkungen kann Ciprofloxacin das Reaktionsvermögen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden bei 5–14% der mit Ciprofloxacin behandelten Patienten berichtet. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen betreffen den Gastrointestinaltrakt und das zentrale Nervensystem.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien und der Postmarketing-Überwachung von Ciprofloxacin sind entsprechend der Häufigkeitsgruppen nachfolgend aufgeführt. Die Häufigkeitsanalyse berücksichtigt Daten, die bei oraler wie auch intravenöser Anwendung von Ciprofloxacin gewonnen wurden.

Siehe Tabelle

Pädiatrische Patienten

Die oben erwähnte Inzidenz von Arthropathien bezieht sich auf Daten, die in Studien an Erwachsenen erhoben wur-

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand verfügbarer Daten nicht geschätzt werden)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Superinfektionen	Antibiotikaassoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukozytose, Thrombozytopenie, Thrombozythämie	Hämolytische Anämie, Agranulozytose, Panzytopenie (lebensbedrohlich), Knochenmarkdepression (lebensbedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, Allergisches Ödem/Angioödem	Anaphylaktische Reaktion, Anaphylaktischer Schock (lebensbedrohlich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrankheitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hyperaktivität/Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit, Angstzustände, Alpträume, Depressionen, Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz, Schwindel, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie, Hypoästhesie, Tremor, Krampfanfälle (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel	Migräne, Koordinationsstörung, Gangstörung, Störungen des Geruchs nervs, Intrakranieller Hochdruck	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Störungen beim Farbhören	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Hörverlust/beeinträchtigt Hörvermögen		
Herzerkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien, QT-Verlängerung, Torsades de Pointes *

Systemorganklasse	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Häufigkeit nicht bekannt (kann anhand ver- fügbarer Daten nicht geschätzt werden)
Gefäßkrankungen			Vasodilatation, Hypo- tonie, Synkope	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe (einschließ- lich asthmatische Zustände)		
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhö	Erbrechen, Gastroin- testinale und abdomi- nale Schmerzen, Dyspepsie, Blähun- gen		Pankreatitis	
Leber- und Gallen- erkrankungen		Anstieg der Trans- aminasen, Bilirubin- anstieg	Leberfunktionsstö- rung, Gallestauung Hepatitis	Lebernekrose (sehr selten voranschrei- tend bis zum lebens- bedrohlichen Leber- versagen) (siehe Ab- schnitt 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 lebensbe- drohlich), Toxisch epidermale Nekroly- se (potenziell le- bensbedrohlich)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen der Ske- lettmuskulatur (z.B. Schmerzen der Ex- tremitäten, Rücken- schmerzen, Brust- schmerzen), Gelenk- schmerzen	Myalgie, Arthritis ge- steigerte Muskel- spannung und Mus- kelkrämpfe	Myasthenie, Tendini- tis, Sehnenruptur (vorwiegend Achil- lessehne) (siehe Ab- schnitt 4.4), Ver- schlimmerung der Symptome einer My- asthenia gravis (sie- he Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenfunktionsstö- rung	Nierenversagen, Hä- maturie, Kristallurie (siehe Abschnitt 4.4), Tubulointerstitielle Nephritis		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab- reichungsort		Asthenie, Fieber	Ödem, Schwitzen (übermäßige Schweißbildung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkali- schen Phosphatase im Blut	Abnormale Pro- thrombinwerte, Amy- laseanstieg		

* 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).

den. Es wurde berichtet, dass Arthropathien bei Kindern häufig auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen die Nierenfunktion zu überwachen, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fluorchinolone

Wirkungsmechanismus:

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

PK/PD-Beziehungen:

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



Resistenzmechanismus:

In vitro Resistenzen gegen Ciprofloxacin können durch einen schrittweisen Mutationsprozess der DNS-Gyrase und Topoisomerase IV entstehen. Der Grad der hierdurch entstehenden Kreuzresistenz zwischen Ciprofloxacin und anderen Fluorchinolonen ist variabel. Einzelmutationen führen gewöhnlich nicht zu klinischen Resistenzen, während Mehrfachmutationen generell zu klinischen Resistenzen gegenüber vielen oder allen Wirkstoffen der Stoffklasse führen.

Undurchlässigkeit der bakteriellen Zellwand und/oder Resistenzen, die auf der Aktivität von Effluxpumpen beruhen, können unterschiedliche Auswirkung auf den Grad der Empfindlichkeit gegenüber Chinolonen haben. Dies ist abhängig von physikochemischen Eigenschaften der jeweiligen aktiven Substanz innerhalb ihrer Klasse sowie der Affinität zum Transportsystem. Alle *In Vitro* Resistenzmechanismen werden häufig in klinischen Isolaten beobachtet. Resistenzmechanismen, die andere Antibiotika inaktivieren, wie Permeationsbarrieren (häufig bei *Pseudomonas aeruginosa*) und Effluxmechanismen, können die Empfindlichkeit gegen Ciprofloxacin beeinflussen.

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

Antibakterielles Wirkungsspektrum:

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

EUCAST-Empfehlungen

Erreger	Empfindlich	Resistent
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Pseudomonas</i>	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Acinetobacter</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Keiner Spezies zuzuordnende Grenzwerte*	S ≤ 0,5 mg/l	R > 1 mg/l

* 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 speziespezifischer 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, sollte eine Beratung durch Experten angestrebt werden.

Gruppierung relevanter Erreger entsprechend der Ciprofloxacin-Empfindlichkeit

ERREGER, BEI DENEN ERWORBENE RESISTENZEN EIN PROBLEM DARSTELLEN KÖNNEN

Aerobe Gram-positive Mikroorganismen

- Enterococcus faecalis*(§)
- Staphylococcus* spp.*(1)

Aerobe Gram-negative Mikroorganismen

- Acinetobacter baumannii* +
- Citrobacter freundii* *
- Enterobacter cloacae* *
- Enterobacter aerogenes*
- Escherichia coli* *
- Klebsiella oxytoca*
- Klebsiella pneumoniae* *
- Morganella morganii* *
- Proteus vulgaris* *
- Pseudomonas aeruginosa* *

VON NATUR AUS RESISTENTE MIKROORGANISMEN

- Aerobe Gram-positive Mikroorganismen**
Enterococcus faecium

(§) Natürliche intermediäre Empfindlichkeit bei Fehlen erworbener Resistenzmechanismen.

Die klinische Wirksamkeit wurde für empfindliche Isolate nachgewiesen.

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

(1) Resistenzhäufigkeiten > 50 % in einem Land oder mehr Ländern der EU.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Utiminx 500 mg Tablette ist eine Darreichungsform mit verzögerter Freisetzung, die so formuliert ist, dass sie im Magen aufliegt und zurückgehalten wird und so fortlaufend Ciprofloxacin über 6 Stunden im oberen Magendarmtrakt freisetzt. Bei Verabreichung der Tablette nach einer Mahlzeit werden die maximalen Serumspiegel durchschnittlich 4,5–7 Stunden nach der Verabreichung erreicht.

Die C_{max}-Variabilität liegt im Bereich von 28% bis 38% und die AUC-Variabilität im Bereich von 24% bis 34%. Im Vergleich zu Ciprofloxacin Tabletten mit sofortiger Freisetzung beträgt die relative Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin aus Utiminx 500 mg ca. 88%.

Utiminx 500 mg sollte mit einer Hauptmahlzeit, vorzugsweise abends, verabreicht werden.

Im Vergleich zu der Verabreichung mit Nahrung führte die Verabreichung von Utiminx 500 mg im Nüchternzustand zu einer Abnahme der C_{max}- und AUC-Werte um ca. 55% und 61%. Die Variabilitäten der C_{max}- und AUC-Werte zwischen den Probanden für Utiminx 500 mg, das mit Nahrung verabreicht wurde, waren niedriger (jeweils ca. 24% und 36,1%) als bei der Verabreichung im Nüchternzustand (jeweils ca. 50% und 60,8%). Die Verabreichung von Utiminx mit

einer leichten, fettarmen Mahlzeit wurde nicht untersucht. Da die Leerung des Magens jedoch abhängig ist vom Fettgehalt, besteht, wie bei der Verabreichung ohne Nahrung, das Risiko einer geringeren Exposition und somit das Risiko einer geringeren oder fehlenden Wirkung (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ciprofloxacin beträgt 9,9% bis 36,6%. 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.

Metabolisierung

Unverändertes Ciprofloxacin wurde für ca. 32% der verabreichten Dosis gefunden und drei Metaboliten (Desethylenciprofloxacin (M1), Sulfociprofloxacin (M2), Oxociprofloxacin (M3)) für weniger als 10%. M3 war der Hauptmetabolit, der lediglich 3,1% der gesamten verabreichten Dosis ausmachte. M4 (Formylciprofloxacin) wurde im Urin nicht festgestellt. Die Metaboliten weisen eine antimikrobielle Aktivität auf, die allerdings niedriger ist als die von unverändertem Ciprofloxacin. Eine ähnliche Pharmakokinetik von Metaboliten wurde nach der Verabreichung von Utiminx 500 mg im Vergleich zu Formulierungen mit sofortiger Freisetzung festgestellt.

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

Elimination

Die mittlere ± SD Serumeliminationshalbwertszeit von Patienten mit normaler Nierenfunktion betrug 4,54 ± 0,40 Stunden. Die Ausscheidung erfolgte im Wesentlichen in den ersten 24 Stunden nach der Verabreichung und war innerhalb von 48 Stunden abgeschlossen. Nach der Gabe einer Einzeldosis Utiminx 500 mg wurden ca. 41% der oralen Dosis im Urin als unverändertes Ciprofloxacin und Metaboliten ausgeschieden.

Ca. 43% der oralen Dosis Utiminx 500 mg wurden als unverändertes Arzneimittel und Metaboliten mit den Faeces ausgeschieden. Die Ausscheidung war innerhalb von 7 Tagen nach der Verabreichung abgeschlossen. Nach der Gabe von Utiminx 500 mg wurden in den Faeces ca. 36% der verabreichten Dosis als unverändertes Ciprofloxacin (nicht resorbierte Arznei oder Elimination über die Galle oder den Darm) wiedergefunden, wohingegen die Wiederfindung von 4 Metaboliten beinahe 4% betrug.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung:
Das pharmakokinetische Profil von Ciprofloxacin nach der Verabreichung von Utiminx 500 mg wurde an Probanden mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung untersucht. Gegenüber Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöhte sich die Exposition (AUC) um jeweils 44 % und 60% bei Probanden mit leichter und mittelschwe-

rer Nierenfunktionsstörung. Die C_{max} -Werte wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Halbwertszeit war verlängert. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance > 30 ml/min) ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung verdoppelt sich die Halbwertszeit von Ciprofloxacin.

Leberinsuffizienz:

In Studien an Patienten mit stabiler chronischer Zirrhose wurden keine signifikanten Veränderungen der Kinetik von Ciprofloxacin beobachtet. Die Kinetik von Ciprofloxacin bei Patienten mit akuter Leberinsuffizienz wurde jedoch nicht vollständig geklärt.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) stiegen die C_{max} - und AUC-Werte im Vergleich zu jüngeren Probanden um jeweils ca. 39% und 31% an. Die Unterschiede werden als klinisch nicht signifikant betrachtet. Dies kann zumindest teilweise auf die herabgesetzte Nierenfunktion bei älteren Menschen zurückzuführen sein.

Kinder:

Die Pharmakokinetik von Utiminx 500 mg wurde nicht an pädiatrischen Patienten untersucht.

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 beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Macrogol
Povidon
Magnesiumstearat

Überzug

Opadry Blau
Hypromellose

Titandioxid (E 171)

Brilliant Blau FCF, Aluminium Lake (E 133)

Macrogol

Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist verpackt in Blisterpäckungen aus PVC/Aluminium/Polychlortrifluoräthylen (PCTFE, Aclar)

Packungsgröße: 3 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Madaus GmbH

51101 Köln

Pharmazeutischer Unternehmer:

Rottapharm | Madaus GmbH

51101 Köln

Tel.: 0221/8998-0

Fax: 0221/8998-711

Email: info@rottapharm-madaus.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

77399.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22.02.2010

10. STAND DER INFORMATION

03/2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

3 Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Entfällt.

3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Entfällt.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ kommt zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Fluorchinolone, Gruppe 2“ in Stufe 2 sachgerecht ist und den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V entspricht.