



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ciprobay® 100 (Infusionslösung)
Ciprobay® 200 (Infusionslösung)
Ciprobay® 400 (Infusionslösung)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ciprobay 100:

1 Flasche mit 50 mL Infusionslösung enthält:
127,2 mg Ciprofloxacinlactat,
entsprechend 100 mg Ciprofloxacin.

Ciprobay 200:

1 Flasche mit 100 mL Infusionslösung enthält:
254,4 mg Ciprofloxacinlactat,
entsprechend 200 mg Ciprofloxacin.

Ciprobay 400:

1 Flasche mit 200 mL Infusionslösung enthält:
508,8 mg Ciprofloxacinlactat,
entsprechend 400 mg Ciprofloxacin.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen:

Unkomplizierte und komplizierte Infektionen, die durch Ciprofloxacin-empfindliche Erreger hervorgerufen werden:

- Infektionen
 - der Atemwege. Bei Pneumokokken-Pneumonien im ambulanten Bereich ist Ciprobay nicht das Mittel der ersten Wahl. Die Anwendung von Ciprobay kann aber bei so genannten Problemkeimen (z. B. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*) angezeigt sein.
 - des Mittelohres (Otitis media), der Nasennebenhöhlen (Sinusitis), insbesondere wenn sie durch gramnegative Keime einschließlich *Pseudomonas* oder durch *Staphylococcus* verursacht sind. **Damit ist Ciprobay nicht indiziert bei der akuten Angina tonsillaris.**
 - der Augen
 - der Nieren und/oder der ableitenden Harnwege
 - der Geschlechtsorgane, einschließlich Adnexitis, Gonorrhoe, Prostatitis
Gegen *Treponema pallidum* ist Ciprobay nicht wirksam.
 - des Bauchraums (z. B. des Magen-Darm-Traktes, der Gallenwege, Peritonitis)
 - der Haut und des Weichteilgewebes
 - der Knochen und Gelenke
- Sepsis
- Infektionen oder drohende Infektionsgefahr (Prophylaxe) bei Patienten mit geschwächter körpereigener Abwehr (z. B. unter Behandlung mit Immunsuppressiva bzw. im neutropenischen Zustand).
- Anwendung zur selektiven Darmdekontamination bei immunsuppressiv behandelten Patienten.

Bei Kindern und Jugendlichen:

Akute, durch *P. aeruginosa* verursachte Infektionsschübe einer cystischen Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–17 Jahren, sofern wirksamere parenterale Behandlungsmöglichkeiten nicht anwendbar erscheinen. Bei anderen Indikationen wird Ciprobay nicht empfohlen.

Bei Milzbrand:

Zur Soforttherapie und zur Behandlung des Milzbrandes nach Inhalation der Erreger *Bacillus anthracis*. Die Wirksamkeit von Ciprobay bei Milzbrand wurde experimentell belegt (siehe Abschnitt 5 — Pharmakologische Eigenschaften).

Offizielle Empfehlungen zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

• Dosierung

Erwachsene:

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Richtdosen empfohlen (Tab. 1):

Anwendungsgebiete	Einzel-/Tagesdosen bei Erwachsenen (mg Ciprofloxacin) (2 × tägl. im Abstand von 12 Std. oder 3 × tägl. im Abstand von 8 Stunden)
Atemwegsinfektionen* – je nach Schweregrad und Erreger	2 × 200–400
Harnwegsinfektionen – akut, unkompliziert – Zystitis der Frau (vor der Menopause) – kompliziert	2 × 100 Einzel dosis 100 2 × 200
Gonorrhoe – extragenital – akut, unkompliziert	2 × 100 Einzel dosis 100
Diarrhoe	2 × 200
Übrige Infektionen* (vgl. Anwendungsgebiete)	2 × 200–400

Tab. 1: Empfohlene Einzel-/Tagesdosen bei Erwachsenen

* Bei besonders schweren, lebensbedrohlichen Infektionen, insbesondere bei Beteiligung von *Pseudomonas*, *Staphylokokken* oder *Streptokokken*, z. B. durch *Streptokokken* verursachte Pneumonie, rezidivierende Infektionsschübe bei Mukoviszidose-Patienten, Knochen- und Gelenkinfektionen, Sepsis, Peritonitis betragen die Richtdosen 3 × 400 mg Ciprofloxacin.

Bei Chlamydieninfektionen des Urogenitaltraktes ist die Dosis gegebenenfalls auf 3 × 400 mg intravenös zu steigern.

Im Anschluss an die intravenöse Anwendung ist eine orale Weiterbehandlung möglich.

Ältere Patienten:

Patienten im höheren Lebensalter sollten in Abhängigkeit von der Schwere der Erkrankung und der Kreatinin-Clearance eine möglichst niedrige Dosis erhalten.

Kinder und Jugendliche:

Klinische und pharmakokinetische Daten stützen den Einsatz von Ciprobay bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–17 Jahren mit durch *P. aeruginosa* verursachten akuten Infektionsschüben einer cystischen Fibrose bei einer Dosis von 3 × täglich 10 mg/kg i.v. (maximal 1200 mg/Tag).

Bei Milzbrand:

Erwachsene:

2mal täglich 400 mg (2mal täglich 1 Flasche Ciprobay 400 bzw. 2mal täglich 2 Flaschen Ciprobay 200)

Kinder:

2mal täglich 10 mg/kg Körpergewicht. Die maximale Einzeldosis bei Kindern sollte 400 mg nicht überschreiten.

Die Behandlung sollte unverzüglich nach einer vermuteten oder bestätigten Inhalation von Milzbrandserregern begonnen werden.

Therapeutische Wirksamkeit kann nach Anwendung dieser Dosierungen aufgrund der Empfindlichkeit der Erreger in vitro und der jeweils zu erwartenden Plasmaspiegel angenommen werden (siehe auch Abschnitt 5 — Pharmakologische Eigenschaften).

Eingeschränkte Nieren- bzw. Leberfunktion:

Erwachsene

1. Eingeschränkte Nierenfunktion
 - Kreatinin-Clearance:
zwischen 31 und 60 mL/min bzw. Serumkreatinin:
zwischen 1,4 und 1,9 mg/100 mL
Dosierung oral:
max. 1000 mg Ciprofloxacin pro Tag
Dosierung intravenös:
max. 800 mg Ciprofloxacin pro Tag
 - Kreatinin-Clearance:
≤ 30 mL/min bzw. Serumkreatinin:
≥ 2 mg/100 mL
Dosierung oral:
max. 500 mg Ciprofloxacin pro Tag
Dosierung intravenös:
max. 400 mg Ciprofloxacin pro Tag
2. Eingeschränkte Nierenfunktion + Hämodialyse
Dosierung wie unter 1., an Dialysetagen im Anschluß an die Dialyse.
3. Eingeschränkte Nierenfunktion + CAPD mit Peritonitis
Zugabe von **Ciprobay**-Infusionslösung zum Dialysat (intrapitoneal):
4 × tägl. im Abstand von 6 Std. 50 mg Ciprofloxacin pro Liter Dialysat.

In dieser Indikation liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit einer geringen Patientenzahl vor. Damit ausreichend hohe Konzentrationen an Ciprofloxacin im Peritoneum erreicht werden, ist Ciprobay in hoher Dosierung anzuwenden. Daher

müssen die Patienten sorgfältig hinsichtlich Nebenwirkungen überwacht werden. Wenn klinisch relevante Nebenwirkungen oder Symptome einer Überdosierung auftreten, muss die Dosis gesenkt oder Ciprobay abgesetzt werden.

4. Eingeschränkte Leberfunktion
Dosisanpassung nicht erforderlich.
5. Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion
Dosisanpassung wie unter 1., eventuell Konzentrationsbestimmungen von Ciprofloxacin im Serum.

Kinder und Jugendliche

Zum Einfluss einer eingeschränkten Nieren- und Leberfunktion auf die Dosierung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Erkenntnisse vor.

- Art der Anwendung

Die Infusionsdauer beträgt 30 min für 100 und 200 mg Ciprobay bzw. 60 min für 400 mg Ciprobay. Die Infusionslösungen können direkt oder nach vorheriger Zugabe zu den unten angegebenen kompatiblen Infusionslösungen infundiert werden.

Die Ciprobay Infusionslösungen sind mit folgenden Infusionslösungen kompatibel: mit physiologischer NaCl-Lösung, Ringer- oder Ringer-Lactat-Lösung, 5%iger oder 10%iger Glucoselösung.

Wird Ciprobay mit anderen, kompatiblen Infusionslösungen gemischt, so ist diese Infusionslösung aus mikrobiologisch-hygienischen Gründen und aus Gründen des Lichtschutzes gleich nach ihrer Herstellung zu verwenden.

- Dauer der Anwendung

Erwachsene:

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere der Erkrankung sowie nach dem klinischen und bakteriologischen Verlauf. Grundsätzlich sollte die Behandlung wenigstens 3 Tage über die Entfieberung bzw. das Verschwinden klinischer Symptome hinaus konsequent weiter durchgeführt werden.

Durchschnittliche Behandlungsdauer:

- 1 Tag bei akuter unkomplizierter Gonorrhoe und Zystitis,
- bis zu 7 Tagen bei Infektionen der Nieren, der Harnwege und des Bauchraums,
- über den gesamten Zeitraum der neutropenischen Phase bei Patienten mit geschwächter körpereigener Abwehr,
- maximal 2 Monate bei Osteomyelitis und
- 7–14 Tage bei allen übrigen Infektionen.

Bei Streptokokkeninfektionen sollte die Behandlung wegen der Gefahr von Spätkomplikationen mindestens 10 Tage dauern.

Chlamydieninfektionen sollten ebenfalls mindestens 10 Tage behandelt werden.

Kinder und Jugendliche:

Für akute durch *P. aeruginosa* verursachte Infektionsschübe einer cystischen Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–17 Jahren beträgt die Behandlungsdauer 10–14 Tage.

Bei Milzbrand:

- 60 Tage bei Soforttherapie und zur Behandlung von Infektionen nach Inhalation von Milzbrandernregern.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ciprofloxacin oder andere Chemotherapeutika vom Chinolon-Typ.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Epileptikern und Patienten mit anderer Verschädigung des Zentralnervensystems (z. B. erniedrigte Krampfschwelle, Krampfanfälle in der Vorgeschichte, verringerte Hirndurchblutung, Veränderungen in der Gehirnstruktur oder Schlaganfall) ist Ciprobay nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden, da diese Patienten wegen möglicher zentralnervöser Nebenwirkungen gefährdet sind.

In Einzelfällen traten teilweise schon nach Erstanwendung psychotische Reaktionen (bis hin zur Selbstgefährdung) auf. In diesen Fällen ist Ciprobay sofort abzusetzen und der behandelnde Arzt zu verständigen.

Beim Auftreten von schweren und anhaltenden Durchfällen während oder nach der Therapie sollte der Arzt befragt werden, weil sich dahinter eine ernst zu nehmende, möglicherweise lebensbedrohliche Darmerkrankung (pseudomembranöse Kolitis) verbergen kann, die sofort behandelt werden muss. In solchen Fällen ist Ciprobay abzusetzen und eine geeignete Therapie einzuleiten (z. B. Vancomycin oral, 4 x 250 mg täglich). Peristaltikhemmende Präparate sind kontraindiziert.

In Einzelfällen kann es unter der Behandlung mit Fluorchinolonen zu Tendinitis und möglicherweise zur Sehnenruptur (z. B. der Achillessehne) kommen. Solche Ereignisse wurden überwiegend bei älteren Patienten beobachtet, die zuvor systemisch mit Kortikosteroiden behandelt wurden. Bei Verdacht auf eine Sehnenentzündung müssen die Behandlung mit Ciprobay sofort beendet, körperliche Belastung vermieden und unter Umständen eine ärztliche Behandlung eingeleitet werden.

Obwohl eine Photosensibilisierung unter Ciprofloxacin nur sehr selten auftritt, sollten Patienten, die mit Ciprobay behandelt werden, sich nicht unnötig dem Sonnenlicht aussetzen und Bestrahlungen mit UV-Licht (Höhensonne, Solarium) vermeiden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn Photosensibilitätsreaktionen (z. B. Sonnenbrand-ähnliche Hautreaktionen) auftreten.

In Einzelfällen traten teilweise schon nach Erstanwendung Überempfindlichkeitsreaktionen (bis hin zu anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktionen) auf. In diesen Fällen ist Ciprobay sofort abzusetzen und eine ärztliche Behandlung (z. B. Schocktherapie) erforderlich.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:

Wie auch von anderen Gyrasehemmern bekannt, verursacht Ciprofloxacin Schädigungen

an den gewichtstragenden Gelenken juveniler Tiere. Die Auswertung der Sicherheitsdaten von Patienten im Alter unter 18 Jahren mit überwiegend cystischer Fibrose (Mukoviszidose) zeigten keine Hinweise auf Gelenk-/Knorpelschädigungen.

Die heutigen Erkenntnisse stützen die Anwendung von Ciprofloxacin für die Therapie bei akuten, durch *P. aeruginosa* verursachten Infektionsschüben einer cystischen Fibrose bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–17 Jahren; für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Infektionen und bei Kindern unter 5 Jahren liegen bisher nur unzureichende Erkenntnisse vor. Daher soll Ciprofloxacin bei anderen Infektionen und generell bei Kindern unter 5 Jahren nicht angewandt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ciprobay/Xanthine

Die zeitgleiche Gabe von Ciprobay und Theophyllin kann zu einem unerwünschten Anstieg der Theophyllin-Konzentration im Serum führen. Auf diese Weise können Theophyllin-verursachte Nebenwirkungen auftreten, die in Einzelfällen lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Falls auf eine zeitgleiche Anwendung beider Präparate nicht verzichtet werden kann, sollte die Serumkonzentration von Theophyllin kontrolliert und seine Dosierung angemessen reduziert werden. Bei zeitgleicher Gabe von Ciprobay und Coffein bzw. Pentoxifyllin wurde erhöhte Serumkonzentrationen dieser Xanthin-Derivate berichtet.

Ciprobay/nichtsteroidale Antiphlogistika

Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass die Kombination sehr hoher Dosen von Chinolonen (Gyrasehemmern) und einigen nichtsteroidalen Antiphlogistika (nicht aber Acetylsalicylsäure) Krämpfe auslösen kann.

Ciprobay/Ciclosporin

Bei der zeitgleichen Gabe von Ciprobay und Ciclosporin wurde in Einzelfällen ein vorübergehender Anstieg der Serumkreatinin-Konzentration beobachtet. Aus diesem Grund ist bei diesen Patienten eine engmaschige Kontrolle des Serumkreatininwertes erforderlich (2 x wöchentlich).

Ciprobay/Warfarin

Die gleichzeitige Anwendung von Ciprobay und Warfarin kann die Wirkung von Warfarin verstärken.

Ciprobay/Glibenclamid

Bei der zeitgleichen Anwendung von Ciprobay und Glibenclamid kann in Einzelfällen die Wirkung von Glibenclamid verstärkt werden (Hypoglykämie).

Ciprobay/Probenecid

Probenecid beeinflusst die renale Sekretion von Ciprofloxacin. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ciprobay und Probenecid steigt die Serumkonzentration von Ciprofloxacin.

Ciprobay/Metoclopramid

Metoclopramid beschleunigt die Resorption von Ciprofloxacin und führt innerhalb kürzerer Zeit zur maximalen Plasmakonzentration.



Eine Auswirkung auf die Bioverfügbarkeit wurde nicht festgestellt.

Ciprobay/Mexiletin

Die gleichzeitige Gabe beider Präparate kann zu erhöhten Mexiletin-Konzentrationen führen.

Ciprobay/Phenytoin

Bei gleichzeitiger Gabe beider Präparate wurde von verminderten bis hin zu erhöhten Phenytoin-Serumkonzentrationen berichtet.

Ciprobay/Diazepam

Da bei gleichzeitiger Gabe beider Präparate sowohl eine verminderte Diazepam-Clearance als auch eine verlängerte Diazepam-Halbwertszeit berichtet wurde, wird eine sorgfältige Überwachung der Diazepam-Therapie empfohlen.

Ciprobay/Methotrexat

Bei gleichzeitiger Gabe beider Arzneimittel können durch kompetitive Hemmung der tubulären Sekretion von Methotrexat dessen Plasmaspiegel erhöht sein. Da dies zu einem gesteigerten Risiko Methotrexat-bedingter toxischer Reaktionen führen kann, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden.

Ciprobay/Omeprazol

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und Omeprazol kann zu einer geringen Abnahme der maximalen Plasmawerte (C_{max}) und der Bioverfügbarkeit (AUC) von Ciprofloxacin führen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangeren und Stillenden soll Ciprobay nicht verordnet werden, da keine Erfahrungen über die Sicherheit der Anwendung bei diesen Gruppen vorliegen und aufgrund von Ergebnissen aus Tierversuchen Gelenkknorpelschädigungen beim noch nicht erwachsenen Organismus nicht völlig unwahrscheinlich sind.

Tierversuche haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen (Missbildungen) ergeben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Ciprobay 100/- 200/- 400 kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt im verstärkten Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden nach Gabe von Ciprofloxacin berichtet. Die Häufigkeiten werden wie folgt angegeben:

häufig:	≥ 1 %	bis	< 10 %
gelegentlich:	≥ 0,1 %	bis	< 1 %
selten:	≥ 0,01 %	bis	< 0,1 %
sehr selten:			< 0,01 %

Allgemein

gelegentlich:
Schwächegefühl. Eine langfristige und wiederholte Anwendung kann zu Superinfektionen mit resistenten Bakterien oder Sprosspilzen führen.

selten:
Allergische Reaktionen, Arzneimittelfieber, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (z. B. Gesichts-, Gefäß- und Kehlkopf-ödem; Atemnot bis hin zum bedrohlichen Schock), teilweise schon nach der ersten Anwendung, Schmerzen (z. B. Schmerzen in den Extremitäten, im Rücken, in der Brust).

sehr selten:
Serumkrankheits-ähnliche Reaktionen, Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia gravis.

Nervensystem

gelegentlich:
Kopfschmerz, Schwindel, Müdigkeit, Schlaflosigkeit, Erregtheit, Verwirrtheit.

selten:
Halluzinationen, Schwitzen, periphere Empfindungsstörungen, Angstzustände, Alpträume, Depressionen, Zittern, Krampfanfälle, Hypästhesie.

sehr selten:
Gangunsicherheit, Erhöhung des Schädelinnendruckes, psychotische Reaktionen (bis hin zur Selbstgefährdung), teilweise schon nach Erstanwendung, Ataxie, Hyperästhesie, gesteigerte Muskelspannung, Muskelzucken.

Magen-Darm-Trakt

häufig:
Übelkeit, Durchfall.

gelegentlich:
Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Blähungen, Appetitlosigkeit.

selten:
Ikterus, pseudomembranöse Colitis.

sehr selten:
Hepatitis, Leberzellnekrose bis hin zum lebensbedrohlichen Leberausfall, Pankreatitis.

Herz-Kreislauf

selten:
Herzjagen, Migräne, Ohnmacht, Hitzewallung, periphere Ödeme, Hypotension.

Blut

gelegentlich:
Eosinophilie, Leukozytopenie.

selten:
Anämie, Granulozytopenie, Leukozytose, veränderte Prothrombinwerte, Thrombozytopenie, Thrombozytose.

sehr selten:
hämolytische Anämie, Panzytopenie (möglicherweise lebensbedrohlich), Agranulozytose, Knochenmarkdepression (möglicherweise lebensbedrohlich).

Bewegungsapparat

gelegentlich:
Gelenkschmerzen.

selten:
Muskelschmerzen, Gelenkschwellung.

sehr selten:
Tendinitis, Tendovaginitis, Sehnenruptur, Myasthenie.

Haut

häufig:
Hautausschläge.

gelegentlich:
Juckreiz, maculopapulöses Exanthem, Urtikaria.

selten:
Photosensitivität.

sehr selten:
Petechien, Blasenbildungen mit Einblutungen (hämorrhagische Bullae) und kleine Knötchen (Papeln) mit Krustenbildung als Ausdruck einer Gefäßbeteiligung (Vaskulitis), Knotenrose (Erythema nodosum), fixes Arzneimittlexanthem, scheibenförmige Hautrötungen (Erythema exsudativum multiforme minor) bis hin zu schweren Verlaufsformen (Stevens-Johnson-Syndrom), Lyell-Syndrom.

Sinnesorgane

gelegentlich:
Geschmacks- und Geruchsstörungen.

selten:
Tinnitus, vorübergehende Schwerhörigkeit, besonders im Hochtonbereich, Sehstörungen (z. B. Doppelsehen, Farbsehen), Verlust des Geschmacksvermögens, der in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel ist.

sehr selten:
Verlust des Geruchsvermögens, der in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel ist.

Urogenital-Trakt

selten:
interstitielle Nephritis, vorübergehende Einschränkung der Nierenfunktion bis hin zum vorübergehenden Nierenversagen.

Laborbefunde

gelegentlich:
besonders bei Patienten mit vorgeschädigter Leber Anstieg der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase, in seltenen Fällen bis hin zum cholestatischen Ikterus, vorübergehender Anstieg von Harnstoff, Kreatinin oder Bilirubin im Serum.

selten:
Hyperglykämie, Kristallurie oder Hämaturie.

sehr selten:
Anstieg von Amylase und/oder Lipase.

Lokale Reaktion

gelegentlich:
Phlebitis, lokale Reaktionen an der Injektionsstelle.

4.9 Überdosierung

Im Falle akuter, extensiver Überdosierung wurden vereinzelt reversible Nierenvergiftungen beobachtet. Daher wird neben den Routine-Notfallmaßnahmen empfohlen, die Nierenfunktion zu kontrollieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Ciprofloxacin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Fluorchinolone (ATC Code J01MA02)

Wirkungsweise:

Fluorchinolone mit starker bakterizider Wirkung nicht nur in der Vermehrungsphase, sondern auch in der Ruhephase der Bakterien.

Wirkungsmechanismus:

Während der Vermehrungsphase eines Bakteriums findet ein abschnittsweises Entdrillen und Verdrillen des Chromosoms statt. An diesem Prozess ist ein Enzym, die DNA-Gyrase, maßgeblich beteiligt. Ciprofloxacin hemmt diese DNA-Gyrase in der Weise, dass es zu einem Zusammenbruch des Bakterienstoffwechsels kommt, da lebenswichtige Informationen nicht mehr vom Bakterien-Chromosom abgelesen werden können.

Wirkungsspektrum:

Ciprofloxacin wirkt bei Konzentrationen, die nach Gabe der empfohlenen Dosen im Serum erreicht werden, in vitro gegen eine Vielzahl von gramnegativen Erregern, einschließlich *Pseudomonas aeruginosa*. Seine Wirkung umfasst auch grampositive Erreger, wie z. B. Staphylokokken und Streptokokken; Anaerobier sind im Allgemeinen weniger empfindlich. Die MHK-Breakpoints für Ciprofloxacin, die sensible Erreger von mäßig empfindlichen und mäßig empfindliche von resistenten Erregern abgrenzen, liegen entsprechend NCCLS und DIN bei $S \leq 1 \text{ mg/L}$ bzw. $R \geq 4 \text{ mg/L}$.

Für Ciprobay konnten in-vitro-Aktivität und Wirksamkeit bei der klinischen Anwendung in den beanspruchten Indikationen für folgende Erregerarten nachgewiesen werden: Empfindlich sind in der Regel:

Corynebacterium spp., *Staphylococcus aureus* (Methicillin-sensibel);
Acinetobacter spp., *Aeromonas* spp., *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (inkl. β -Lactam-resistenter Stämme), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis* (inkl. β -Lactam-resistenter Stämme), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (inkl. β -Lactam-resistenter Stämme), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia liquefaciens*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*.

Erreger mit intermediärer Empfindlichkeit sind:

Enterococcus faecalis, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* (β -hämolyisierend Gr. A), *Streptococcus* (β -hämolyisierend Gr. B), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Viridans* Streptokokken;

Alcaligenes spp., *Flavobacterium meningosepticum*, *Serratia marcescens*; *Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.; *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Meist resistent sind:

Enterococcus faecium, *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistent), *Nocardia asteroides*, *Bacteroides*

Die Häufigkeit erworbener Resistenzen kann für bestimmte Spezies örtlich und zeitlich variieren. Vor allem bei der Behandlung schwerer Infektionen ist die Kenntnis der lokalen Resistenzsituation von Bedeutung.

Resistenzentwicklung:

In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass sich eine Resistenz gegen Ciprofloxacin im Allgemeinen langsam und stufenweise entwickelt („Multiple-step“-Typ). Eine plasmidgebundene Resistenzentwicklung, wie sie z. B. bei β -Lactam-Antibiotika, Aminoglykosiden und Tetracyclinen vorkommt, wurde bei Ciprofloxacin nicht nachgewiesen.

Da sich der Wirkmechanismus der Chinolone von dem anderer Antibiotika-Klassen unterscheidet, behalten Ciprofloxacin-empfindliche Erreger, die gegen andere Antibiotika wie z. B. β -Lactam-Antibiotika, Aminoglykoside, Tetracycline, Makrolid- oder Peptid-Antibiotika, Sulfonamide, Trimethoprim- oder Nitrofurantinderivate Resistenz entwickelt haben, im Allgemeinen ihre Empfindlichkeit gegenüber Ciprofloxacin. Beta-Lactamasen oder Änderungen der penicillinbindenden Proteine haben keinen Einfluss auf die Aktivität von Ciprofloxacin.

Innerhalb der Gruppe der Chinolone besteht eine weitgehende Kreuzresistenz. Aufgrund der Primärempfindlichkeit der meisten Erreger gegen Ciprofloxacin ist die Kreuzresistenz im Falle von Ciprofloxacin jedoch weniger stark ausgeprägt.

Kombination mit anderen Antibiotika

Die kombinierte Anwendung von Ciprofloxacin mit einem anderen Antibiotikum ist möglich. In Kombination mit β -Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden wurden bei entsprechenden In-vitro-Untersuchungen mit meist empfindlichen Erregern in erster Linie additive oder indifferente Effekte gesehen, relativ selten synergistische Wirkungssteigerungen und sehr selten antagonistische Wirkungen.

Mögliche Kombinationspartner sind bei

Pseudomonas:

Ceftazidim

Streptokokken:

Mezlocillin,

andere wirksame β -Lactam-Antibiotika

Staphylokokken:

β -Lactam-Antibiotika, speziell Isoxazolylpenicilline, Vancomycin

Anaerobier:

Metronidazol, Clindamycin.

Ciprofloxacin bei Milzbrand

Zur Abschätzung der therapeutischen Wirksamkeit beim Menschen wurden stellvertretend die bei Menschen gemessenen Serumkonzentrationen als so genannter Surrogatparameter für die Anwendung von Ciprobay nach Inhalation von Milzbranderreger herangezogen.

Bei Erwachsenen und Kindern wurden nach Verabreichung der empfohlenen Dosen Ciprofloxacin durchschnittliche Plasmaspiegel erreicht, die gleich oder oberhalb der bei Rhesusaffen gemessenen liegen, die Milzbrandsporen inhaliert hatten und danach mit Ciprofloxacin behandelt wurden. Der Unterschied in der Mortalität der mit Ciprobay behandelten Tiere zur unbehandelten Kontrollgruppe war zugunsten der behandelten Tiere statistisch signifikant ($p = 0,001$).

Die Pharmakokinetik von Ciprofloxacin beim Menschen ist umfassend untersucht (siehe auch Abschnitt 5.2).

Bei Erwachsenen wurden im Steady State nach oraler Gabe von 500 mg Ciprofloxacin alle 12 Stunden Serumspitzenpiegel von 2,97 $\mu\text{g/mL}$ und nach intravenöser Applikation von 400 mg alle 12 Stunden von 4,56 $\mu\text{g/mL}$ gemessen. In beiden Fällen wurden im Steady State 12 Stunden nach der letzten Applikation die so genannten Trough-Spiegel mit durchschnittlich 0,2 $\mu\text{g/mL}$ bestimmt.

Bei 10 Kindern im Alter von 6 bis 16 Jahren wurden nach zweimaliger Infusion von 10 mg/kg über 30 Minuten im Abstand von 12 Stunden Serumspitzenkonzentrationen von 8,3 $\mu\text{g/mL}$ erreicht, die Trough-Konzentrationen variierten zwischen 0,09 und 0,26 $\mu\text{g/mL}$. Im Anschluss nahmen die Kinder Ciprobay in einer Dosis von 15 mg/kg ein. Nach der ersten oralen Gabe wurden durchschnittliche Spitzenpiegel von 3,6 $\mu\text{g/mL}$ gemessen (vergleiche auch Abschnitt 5.2 — Pharmakokinetik).

Verträglichkeitsdaten nach Langzeitgabe an Kinder, inklusive der Wirkungen auf das Knorpelgewebe sind begrenzt verfügbar (vergleiche auch Abschnitt 4.8 — Nebenwirkungen).

In einer Placebo-kontrollierten Studie wurden Rhesusaffen einer durchschnittlichen zu inhalierenden Dosis von 11 LD₅₀ (etwa $5,5 \times 10^5$, Bandbreite 5–30 LD₅₀) Milzbrandsporen ausgesetzt. Die minimale Hemmkonzentration (MHK₉₀) für den eingesetzten *B. anthracis*-Stamm war mit 0,08 $\mu\text{g/mL}$ bestimmt worden. Nach oraler Gabe von 125 mg Ciprofloxacin im Abstand von 12 Stunden über 30 Tage wurden zum Zeitpunkt T_{max} (1 Stunde nach der Einnahme) wie auch im Steady State Serumspitzenpiegel von 0,98 $\mu\text{g/mL}$ bis 1,69 $\mu\text{g/mL}$ erreicht. Die durchschnittlichen Serumspiegel 12 Stunden nach der Einnahme, die so genannten Trough-Spiegel, liegen zwischen 0,12 und 0,19 $\mu\text{g/mL}$.

Eine Therapie wurde 24 Stunden nach der Exposition mit Milzbrandsporen eingeleitet. Die Mortalität war bei den Tieren, die über 30 Tage mit Ciprofloxacin oral behandelt worden waren, deutlich geringer (1/9 Tieren) als in der Placebo-Gruppe (9/10 Tieren). Der



Serumkonzentrationen (mg/L) nach intravenöser Anwendung								
	Zeit nach Beginn der Infusion (Std.)							
	0,5	0,75	1	1,5	2,5	4,5	8,5	12,5
100 mg i.v. (30 min)	1,8	0,80	0,50	0,40	0,30	0,20	0,10	0,04
200 mg i.v. (30 min)	3,4	1,40	1,00	0,70	0,50	0,30	0,10	0,10
400 mg i.v. (60 min)	3,2	3,50	3,90	1,80	1,20	0,70	0,40	0,20

Tab. 2: Serumkonzentrationen nach intravenöser Anwendung

Unterschied war hochsignifikant ($p=0,001$). Das eine mit Ciprofloxacin behandelte Tier verstarb nach Abschluss der 30tägigen Behandlung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe vorwiegend aus dem Duodenum und dem oberen Jejunum resorbiert und erreicht nach 60–90 min Maximalkonzentrationen im Serum.

Serumkonzentrationen

Tabelle 2 enthält Serumkonzentrationen in mg/L nach intravenöser Anwendung von Ciprobay.

Das Verteilungsvolumen von Ciprofloxacin beträgt im „Steady state“ 2–3 L/kg.

Proteinbindung

Da die Proteinbindung von Ciprofloxacin gering ist (20–30 %) und die Substanz im Blutplasma überwiegend in nicht ionisierter Form vorliegt, kann nahezu die gesamte Menge der applizierten Dosis frei in den Extravasalraum diffundieren. Auf diese Weise können die Konzentrationen in bestimmten Körperflüssigkeiten und Geweben die korrespondierenden Serumspiegel deutlich überschreiten.

Metabolisierung/Elimination

Ciprofloxacin wird im wesentlichen unverändert ausgeschieden, wobei der größere Anteil renal eliminiert wird (Tab. 3). Die renale Clearance liegt zwischen 3 und 5 mL/min/kg, die totale Clearance beträgt 8–10 mL/min/kg. Ciprofloxacin wird sowohl glomerulär filtriert als auch tubulär sezerniert.

Es sind geringe Konzentrationen von vier Metaboliten im Körper gefunden worden, deren Aktivität allerdings deutlich niedriger als die von Ciprofloxacin ist.

Ausscheidung (in % der Ciprofloxacin-Dosis) i.v. Anwendung		
	Harn	Faeces
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Metaboliten	9,5	2,6

Tab. 3: Ausscheidung von Ciprofloxacin

Über die Galle wird 1 % der verabreichten Dosis ausgeschieden. Ciprofloxacin ist in der Galle in hohen Konzentrationen vorhanden.

Halbwertszeit (im Serum)

Die Halbwertszeit von Ciprofloxacin liegt zwischen 3 und 5 Stunden, sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung.

Da Ciprofloxacin nicht nur renal, sondern auch zu einem beträchtlichen Teil über den Darm ausgeschieden wird, führt erst eine erheblich eingeschränkte Nierenfunktion zu erhöhten Serumeliminationshalbwertszeiten von bis zu 12 Stunden.

Bioverfügbarkeit

Ciprofloxacin wird nach oraler Gabe schnell und gut resorbiert. Trotz eines first-pass-Effektes ist die orale Bioverfügbarkeit ca. 70–80 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

● **Akute Toxizität**

Die akute Toxizität von Ciprofloxacin kann mit LD₅₀ von 2500–5000 mg/kg je nach Tierart nach oraler Verabreichung als sehr gering eingestuft werden. Nach intravenöser Infusion betrug die LD₅₀ je nach Tierart 125–290 mg/kg.

● **Subakute Verträglichkeitsuntersuchungen über 4 Wochen**

Orale Gabe:
Von Ratten wurden Dosen bis einschließlich 100 mg/kg schädigungslos vertragen. Bei Hunden wurden pseudoallergische Reaktionen infolge Histaminfreisetzung beobachtet.

Parenterale Anwendung:

In der jeweils höchsten Dosisgruppe (Ratten mit 80 mg/kg und Affen mit 30 mg/kg) traten ciprofloxacinhaltige Kristalle im Harnsediment auf. Außerdem fanden sich Alterationen einzelner Nierentubuli mit typischen Fremdkörperreaktionen infolge kristallähnlicher Ausfällungen.

Die beobachteten Tubulus-Alterationen sind nicht (wie z. B. bei den Aminoglykosiden) als eine primär toxische Wirkung von Ciprofloxacin zu interpretieren, sondern als sekundär entzündliche Fremdkörperreaktionen infolge der Ausfällung eines kristallähnlichen Komplexes im distalen Tubulussystem der Niere (vgl. auch subchronische und chronische Verträglichkeitsuntersuchungen).

● **Subchronische Verträglichkeitsuntersuchungen über 3 Monate**

Orale Gabe:
Von Ratten wurden alle Dosen bis einschließlich 500 mg/kg ohne Schädigung vertragen. Bei Affen traten in der höchsten Dosisgruppe (135 mg/kg) Kristallurie und Alterationen der Nierentubuli auf.

Parenterale Anwendung:

Bei Ratten wurden Alterationen der Nierentubuli, wenn zum Teil auch nur sehr schwach ausgeprägt, in allen Dosisgruppen beobachtet. Bei Affen traten sie nur in der höchsten Dosisgruppe auf (18 mg/kg), verbunden

mit leicht reduzierten Erythrozytenzahlen und Hämoglobinwerten.

● **Chronische Verträglichkeitsuntersuchungen über 6 Monate**

Orale Gabe:
Von Ratten bzw. Affen wurden Dosen bis einschließlich 500 mg/kg bzw. 30 mg/kg ohne Schädigung vertragen. Bei einigen Affen aus der höchsten Dosisgruppe (90 mg/kg) wurden wiederum Alterationen der distalen Nierentubuli beobachtet.

Parenterale Anwendung:

In der höchsten Dosisgruppe (20 mg/kg) wurden bei Affen leicht erhöhte Harnstoff- und Kreatininkonzentrationen registriert sowie Alterationen der distalen Nierentubuli.

● **Kanzerogenitätsstudien**

In Kanzerogenitätsstudien an Mäusen (21 Monate) und Ratten (24 Monate) mit Dosen bis zu 1000 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Mäusen und 125 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Ratten (Steigerung nach der 22. Woche auf 250 mg/kg KG pro Tag) ergaben sich bei keiner Dosisgruppe Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

● **Mutagenes Potential**

Es wurden 8 in-vitro- und 4 in-vivo-Mutagenitätsstudien durchgeführt. Danach bestehen keine Verdachtsmomente für eine mutagene Wirkung von Ciprofloxacin. Diese Bewertung steht im Einklang mit den negativen Ergebnissen der Kanzerogenitätsstudien an Ratten und Mäusen.

● **Reproduktionstoxikologische Untersuchungen**

– **Fertilitätsuntersuchungen an Ratten**
Die Fertilitätsleistungen, die intrauterine Entwicklung und die postnatale Entwicklung der Jungtiere sowie die Fertilitätsleistung der F₁-Generation wurden durch Ciprofloxacin nicht beeinträchtigt.

– **Embryotoxizitätsuntersuchungen**
Es ergaben sich keine Anhaltspunkte für embryotoxische oder teratogene Wirkungen durch Ciprofloxacin.

– **Peri- und postnatale Entwicklung an Ratten**

Es wurden keinerlei Einflüsse auf die peri- und postnatale Entwicklung der Tiere festgestellt. Am Ende der Aufzuchtphase waren an den Gelenken der Jungtiere histologisch keine Schädigungen nachweisbar.

● **Spezielle Verträglichkeitsuntersuchungen**

Aus vergleichenden tierexperimentellen Untersuchungen sowohl mit älteren Gyrasehemmern (z. B. Nalidixinsäure und Pipemidsäure) als auch mit neueren Gyrasehemmern (wie z. B. Norfloxacin und Ofloxacin) ist bekannt, dass diese Stoffklasse ein charakteristisches Schädigungsmuster hat. So können Nierenschädigungen, Knorpelschäden an den gewichtstragenden Gelenken heranwachsender Tiere und Augenschäden auftreten.

– **Nierenverträglichkeit**

Die im Tierexperiment beobachtete Auskristallisation trat bevorzugt unter pH-Bedingungen auf, die für den Menschen nicht gelten.

Die langsame Infusion von Ciprofloxacin reduzierte im Vergleich zur schnellen Injektion die Gefahr einer Ausfällung von Kristallen.

Kristallausfällungen in den Nierentubuli führen nicht sofort und zwangsläufig zu Schädigungen der Nieren.

Schäden traten im Tierexperiment erst bei hohen Dosen mit entsprechend starker Kristallurie auf. So wurden beispielsweise auch hohe Dosen, obwohl sie stets eine Kristallurie zur Folge hatten, schädigungslos über 6 Monate vertragen, ohne dass also Fremdkörperreaktionen an einzelnen distalen Nierentubuli auftraten.

Schädigungen der Nieren ohne Kristallausscheidungen wurden nicht beobachtet. Die im Tierexperiment beobachteten Nierenschäden sind also nicht (wie z. B. bei den Aminoglykosiden) als eine primär toxische Wirkung von Ciprofloxacin auf das Nierengewebe anzusehen, sondern als typisch sekundär entzündliche Fremdkörperreaktionen infolge der Ausfällung eines kristallähnlichen Komplexes aus Ciprofloxacin, Magnesium und Protein.

– **Untersuchungen zur Gelenkverträglichkeit**

Wie auch von anderen Gyrasehemmern bekannt, verursacht Ciprofloxacin Schädigungen an den großen, gewichttragenden Gelenken juveniler Tiere. Das Ausmaß der verursachten Knorpelschäden ist alters-, spezies- und dosisabhängig, und eine Entlastung der Gelenke reduziert die Knorpelschäden erheblich. In den mit ausgewachsenen Tieren durchgeführten Studien (Ratte, Hund) fanden sich keine Hinweise auf Knorpelläsionen.

– **Untersuchungen zum Ausschluss kataraktogener Wirkungen**

Nach den Untersuchungen kann das Risiko einer Katarakt-Induktion bei der Ciprofloxacin-Therapie aus toxikologischer Sicht verneint werden. Dies ist um so eindeutiger, als bei der parenteralen Verabreichung die maximale Bioverfügbarkeit vorauszusetzen ist und zugleich eine Applikationsdauer von 6 Monaten untersucht wurde.

– **Untersuchungen zur Netzhautverträglichkeit**

Ciprofloxacin bindet an melaninhaltige Strukturen einschließlich der Netzhaut. Gezielte Studien einschließlich elektroretinographischer Untersuchungen zur Frage einer Beeinflussung des Auges an verschiedenen pigmentierten Tierarten ergaben keinerlei Hinweise auf morphologische oder funktionelle Veränderungen des Sehorgans.

6. PHARMAZEUTISCHEN ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Milchsäure, Natriumchlorid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Die Infusionslösungen sind — sofern die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen/Arzneimitteln nicht erwiesen ist — grundsätzlich getrennt zu applizieren. Opti-

sche Zeichen der Inkompatibilität sind z. B. Ausfällung, Trübung, Verfärbung.

Inkompatibilität besteht zu allen Infusionslösungen/Arzneimitteln, die beim pH-Wert der Lösungen physikalisch oder chemisch instabil sind (z. B. Penicilline, Heparin-Lösungen), insbesondere bei Kombination mit alkalisch eingestellten Lösungen (pH-Wert der Ciprofloxacin Infusionslösungen: 3,9–4,5).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei den Infusionslösungen können bei kühlen Lagertemperaturen Ausfällungen auftreten, die sich bei Raumtemperatur wieder auflösen. Eine Lagerung im Kühlschrank wird daher nicht empfohlen.

Da die Infusionslösungen lichtempfindlich sind, sollten die Flaschen nur zum Gebrauch aus der Faltschachtel entnommen werden. Bei Tageslicht ist die volle Wirksamkeit der unverdünnten Lösung über 3 Tage gewährleistet.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachtel mit Glasflasche (Typ 2) und Gummistopfen

Ciprobay 100 (Infusionslösung):
5 Flaschen zu 50 mL Infusionslösung entsprechend je 100 mg Ciprofloxacin **[N 2]**

Anstaltspackungen für den Krankenhausbedarf:
5 Flaschen zu 50 mL Infusionslösung

Ciprobay 200 (Infusionslösung):
5 Flaschen zu 100 mL Infusionslösung entsprechend je 200 mg Ciprofloxacin **[N 2]**

Anstaltspackungen für den Krankenhausbedarf:
5 Flaschen zu 100 mL Infusionslösung

Ciprobay 400 (Infusionslösung):
5 Flaschen zu 200 mL Infusionslösung entsprechend je 400 mg Ciprofloxacin **[N 2]**

Anstaltspackungen für den Krankenhausbedarf:
5 Flaschen zu 200 mL Infusionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (02 14) 30-5 13 48
Telefax: (02 14) 30-5 15 98
E-Mail-Adresse:
gisela.hoey.gh@bayer-ag.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ciprobay 100 (Infusionslösung):
8242.00.02
Ciprobay 200 (Infusionslösung):
8242.04.02
Ciprobay 400 (Infusionslösung):
8242.05.02

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Ciprobay 100 (Infusionslösung):
30.01.1997
Ciprobay 200 (Infusionslösung):
30.01.1997
Ciprobay 400 (Infusionslösung):
26.02.1993

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2003

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Daher hat der pharmazeutische Unternehmer für dieses Arzneimittel dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte einen Erfahrungsbericht gemäß § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf