

Datum: 28.03.2013
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-130110-26340-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Ciprofloxacin - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: NO/H/PSUR/0010/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Ciprofloxacin – hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

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

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

Epididymo-orchitis und entzündliche Erkrankungen des Beckens können durch Fluorchinolonresistente *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Ciprofloxacin soll zusammen mit einer anderen geeigneten antibakteriellen Substanz kombiniert werden, es sei denn, Ciprofloxacin resistente *Neisseria gonorrhoeae* kann ausgeschlossen werden. Wenn nach 3-tägiger Behandlung keine klinische Besserung erzielt wurde, muss die Therapie überdacht werden.

Intraabdominale Infektionen

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

Reisediarrhö

Bei der Wahl von Ciprofloxacin muss die Information zur Resistenz gegenüber Ciprofloxacin in den besuchten Länder bei relevanten Erregern berücksichtigt werden.

Infektionen der Knochen und Gelenke

In Abhängigkeit von den Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchung soll Ciprofloxacin in Kombination mit anderen antimikrobiellen Substanzen gegeben werden.

Inhalation von Milzbrandserregern

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

Kinder und Jugendliche

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

Im Tierversuch konnte gezeigt werden, dass Ciprofloxacin an den gewichtstragenden Gelenken von Jungtieren Arthropathien verursacht. Sicherheitsdaten einer randomisierten doppelblinden klinischen Studie über die 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 gelenknahe Gewebe ist Ciprofloxacin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung anzuwenden.

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 soll in Betracht gezogen werden, wenn andere Behandlungen nicht in Frage kommen, und die Behandlung soll 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 soll generell nicht angewendet werden bei Patienten mit einer positiven Anamnese für Sehnerkrankungen/-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.

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. Entzündungen und Risse der Sehne können bis zu einige Monate nach dem Absetzen von Ciprofloxacin auftreten. Das Risiko 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) muss die Behandlung mit Ciprofloxacin sofort beendet werden. Es soll darauf geachtet werden, dass die betroffene Extremität ruhig gestellt wird.

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

Photosensibilisierung

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

Zentrales Nervensystem

Zu Ciprofloxacin ist wie auch zu anderen Chinolonen bekannt, dass sie Krampfanfälle auslösen oder die Krampfschwelle senken können. Fälle von Status epilepticus wurden gemeldet. Daher muss Ciprofloxacin bei Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, die für Krampfanfälle prädisponieren, mit Vorsicht angewendet werden. Beim Auftreten von Krampfanfällen ist Ciprofloxacin sofort abzusetzen (siehe Abschnitt 4.8). Psychiatrische Reaktionen können schon nach Erstanwendung von Ciprofloxacin auftreten. In seltenen Fällen können Depression oder Psychose zu suizidalen Gedanken bis hin zu versuchtem Selbstmord oder Selbstmord voranschreiten. Beim Auftreten solcher Fälle 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 muss bei Patienten, die Neuropathiesymptome entwickeln, einschließlich Schmerz, Brennen, Kribbeln, Benommenheit und/oder Schwäche, abgebrochen werden, um der Entwicklung einer irreversiblen Schädigung vorzubeugen (siehe Abschnitt 4.8).

Herzerkrankungen

Vorsicht ist geboten, wenn Fluorchinolone wie auch Ciprofloxacin bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für eine Prolongation des QT Intervalls angewendet werden, wie z.B.:

- Angeborenem langen QT Syndrom
- Gleichzeitigem Gebrauch von Medikamenten, die dafür bekannt sind, das QT Intervall zu verlängern (z.B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika)
- Nicht korrigiertem gestörten Elektrolythaushalt (z.B. Hypokaliämie, Hypomagnesiämie)
- Herzerkrankung (z.B. Herzversagen, Myokardinfarkt, Bradykardie)
- Älteren Menschen und Frauen, die empfindlicher auf QTc- verlängernde Arzneimittel reagieren. Daher ist in dieser Bevölkerungsgruppe Vorsicht bei der Einnahme von Fluoroquinolonen, einschließlich Ciprofloxacin, geboten.

(siehe Abschnitt 4.2 Ältere Patienten, Abschnitt 4.5, Abschnitt 4.8, Abschnitt 4.9)

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, sollen ausreichend Flüssigkeit erhalten, und eine ausgeprägte Alkalisierung des Urins soll vermieden werden.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Da Ciprofloxacin in großen Mengen durch die Niere unverändert ausgeschieden wird, ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer beeinträchtigten Nierenfunktion erforderlich wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, um eine Erhöhung von unerwünschten Nebenwirkungen aufgrund von Anhäufungen 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) muss die Behandlung abgesetzt werden.

Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel

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

Resistenz

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

Cytochrom P450

Ciprofloxacin inhibiert CYP 1A2 und kann daher zu erhöhten Serumkonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Substanzen führen, die ebenfalls über dieses System metabolisiert werden (z.B. Theophyllin, Clozapin, Olanzapin, Ropinirol, Tizanidin, Duloxetine). Die gemeinsame Anwendung von Ciprofloxacin und Tizanidin ist kontraindiziert. Daher müssen 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 derzeit Ciprofloxacin einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Produkte auf Ciprofloxacin:

Medikamente die das QT Intervall verlängern

Ciprofloxacin sowie andere Fluorchinolone sollen bei Patienten, die mit QT-Intervall-verlängernden Medikamenten behandelt werden, mit Vorsicht angewendet werden (z.B. Klasse IA und III Antiarrhythmika, Trizyklische Antidepressiva, Makrolide, Antipsychotika) (siehe Abschnitt 4.4).

Chelatkomplexbildung

Die zeitgleiche Anwendung von Ciprofloxacin (oral) mit multivalenten kationenhaltigen Arzneimitteln und Mineralzusätzen (z.B. Kalzium, Magnesium, Aluminium, Eisen), polymeren Phosphatbindern (z.B. Sevelamer), Sucralfat oder Antazida sowie Präparaten mit hoher Pufferkapazität (z.B. Didanosintabletten), die Magnesium, Aluminium oder Kalzium enthalten, verringern die Resorption von Ciprofloxacin. Deshalb soll 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 soll 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 Absorption von Ciprofloxacin (oral), was eine kürzere Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration bewirkt. Es wurde kein Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin festgestellt.

Omeprazol

Gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die Ciprofloxacin und Omeprazol enthalten, führt zu einer geringen Reduktion von C_{max} und AUC von Ciprofloxacin.

Wirkungen von Ciprofloxacin auf andere Arzneimittel:

Tizanidin

Tizanidin darf nicht zusammen mit Ciprofloxacin verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3). In einer klinischen Studie mit gesunden Probanden gab es einen Anstieg der Tizanidin-Serumkonzentration

(C_{max}-Anstieg: 7fach, Spanne: 4-21fach; AUC-Anstieg: 10fach, Spanne: 6-24fach), wenn Ciprofloxacin gleichzeitig gegeben wurde. Mit einer erhöhten Tizanidin-Serumkonzentration ist ein 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 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-verbundenen Nebenwirkungen führen, die selten lebensbedrohlich oder tödlich sein können. Während der gleichzeitigen Anwendung müssen die Serumkonzentrationen von Theophyllin kontrolliert und die Theophyllindosis nach Bedarf reduziert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere Xanthin-Derivate

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

Phenytoin

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

Ciclosporin

Eine vorübergehende Erhöhung der Konzentration von Serum-Kreatinin wurde beobachtet wenn Medikamente, die Ciprofloxacin und Ciclosporin enthalten, gleichzeitig verschrieben wurden. Deswegen ist es nötig, die Serum-Kreatinin Konzentration von diesen Patienten häufig (zweimal pro Woche) zu kontrollieren.

Vitamin K Antagonisten

Die gleichzeitige Gabe von Ciprofloxacin und einem Vitamin K Antagonisten kann die antikoagulierende Wirkung verstärken. Das Risiko variiert je nach vorliegender Infektion sowie Alter und Allgemeinzustand des Patienten, so dass das Ausmaß des durch Ciprofloxacin verursachten Anstiegs des INR-Wertes (international normalised ratio) schwierig abzuschätzen ist.

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

Glibenclamid

In speziellen Fällen kann die gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln, die Ciprofloxacin und Glibenclamid enthalten, die Wirkung von Glibenclamid intensivieren (Hypoglykämie).

Duloxetin

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass gleichzeitiger Gebrauch von Duloxetin mit starken Inhibitoren des CYP 450 1A2 Isozym, wie z.B. Fluvoxamin zu einer Erhöhung von AUC und C_{max} von Duloxetin führen kann. Obwohl es keine klinischen Daten zu einer möglichen Interaktion mit Ciprofloxacin gibt, können ähnliche Effekte bei einer gleichzeitigen Einnahme 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-Isoenzym, die C_{max} von Ropinirol um

60 % und die AUC um 84 % anstiegen. Es wird zu einer Überwachung von Ropinirol bezüglich Nebenwirkungen und zu einer Anpassung der Ropinirol-Dosierung während und kurz nach Beendigung der Behandlung mit Ciprofloxacin geraten (siehe Abschnitt 4.4).

Lidocain

In gesunden Objekten wurde gezeigt, dass der gleichzeitige Gebrauch von Arzneimitteln, die Lidocain enthalten, mit Ciprofloxacin, einem moderaten Inhibitor des CYP450 1A2 Isozyms, die Ausscheidung von Lidocain um 22% reduziert. Obwohl die Behandlung mit Lidocain gut toleriert wurde, könnten bei gleichzeitiger Verabreichung eine mögliche Interaktion mit Ciprofloxacin und daraus resultierende Nebenwirkungen auftreten.

Clozapin

Die gleichzeitige Anwendung von 250 mg Ciprofloxacin und Clozapin über 7 Tage führte zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Clozapin um 29 % und von N-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

Nach einer gleichzeitigen oralen Gabe von 50 mg Sildenafil und 500mg Ciprofloxacin an gesunde Personen waren die C_{max} und die AUC von Sildenafil ungefähr doppelt so hoch. Deshalb sollen Ciprofloxacin und Sildenafil nur mit Vorsicht gleichzeitig angewendet werden und Risiko und Nutzen sollten abgewogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ciprofloxacin bei schwangeren Frauen zeigen keine Hinweise auf Fehlbildungen oder fötale/neonatale Toxizität durch Ciprofloxacin. Tierstudien zeigten keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf Reproduktionstoxizität. Bei Jungtieren und ungeborenen Tieren, wurden unter Chinolonexposition Auswirkungen auf den unreifen Knorpel beobachtet. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Arzneimittel Schaden am Gelenkknorpel des kindlichen oder jugendlichen Organismus/Fötus verursacht (siehe Abschnitt 5.3).

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

Stillzeit

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

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

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

Nebenwirkungen werden entsprechend den Organklassen des MedDRA Systems beschrieben.
Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten <	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Mykotische Super- infektionen	Antibiotika- assoziierte Kolitis (sehr selten mit möglichem tödlichen Ausgang) (siehe Abschnitt 4.4)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie	Leukozytopenie Anämie Neutropenie Leukozytose Thrombo- zytopenie Thrombo- zythämie	Hämolytische Anämie Agranulozytose Panzytopenie (lebens- bedrohlich) Knochenmark- depression (lebens- bedrohlich)	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Allergisches Ödem / Angioödem	Anaphylaktische Reaktion Anaphylak- tischer Schock (lebensbedroh- lich) (siehe Abschnitt 4.4) serumkrank- heitsähnliche Reaktion	
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Appetitlosigkeit	Hyperglykämie		

Psychiatrische Erkrankungen		Psychomotorische Hyperaktivität / Agitiertheit	Verwirrtheit und Desorientiertheit Angstzustände Alpträume Depressionen (möglicherweise bis hin zu Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen und Selbstmord) Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (Möglicherweise bis hin zu Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuchen und Selbstmord) (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz Benommenheit Schlafstörungen Geschmacksstörungen	Par- und Dysästhesie Hypoästhesie Zittern Krampfanfälle (inkl. Status epilepticus) (siehe Abschnitt 4.4) Schwindel	Migräne Koordinationsstörung Gangstörung Störungen des Geruchsnerve Intrakranieller Hochdruck	Periphere Neuropathie (siehe Abschnitt 4.4)
Augenerkrankungen			Sehstörungen (z.B. Diplopie)	Störungen beim Farbensehen	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus Hörverlust / beeinträchtigt Hörvermögen		
Herzkrankungen			Tachykardie		Ventrikuläre Arrhythmien und Torsade de pointes (überwiegend berichtet bei Patienten mit Risikofaktoren für QT Verlängerung), EKG QT verlängert (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9)
Gefäß-erkrankungen			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		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 StevensJohnson Syndrom (potenziell lebensbedrohlich) Toxisch epidermale Nekrolyse (potenziell lebensbedrohlich)	akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schmerzen der Skelettmuskulatur (z.B. Schmerzen der Extremitäten, Rückenschmerzen, Brustschmerzen) Gelenkschmerzen	Myalgie Arthritis gesteigerte Muskelspannung und Muskelkrämpfe	Myasthenie Tendinitis Sehnenruptur (vorwiegend Achillessehne) (siehe Abschnitt 4.4) Verschlimmerung der Symptome einer Myasthenia 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 (übermäßige Schweißbildung)		
Untersuchungen		Anstieg der alkalischen Phosphatase im Blut	Amylaseanstieg		INR -International standardisierte Ratio- erhöht (bei Patienten die mit Vitamin K Antagonisten behandelt werden)

Pädiatrische Patienten

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).

4.9 Überdosierung

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

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

Es wird empfohlen, neben den Routine-Notfallmaßnahmen z.B. ventrikuläre Entleerung gefolgt von Aktivkohle, die Nierenfunktion zu kontrollieren, einschließlich Bestimmung des Urin-pH-Werts und gegebenenfalls Azidifizierung, um eine Kristallurie zu vermeiden. Kalzium oder Magnesium enthaltende Säureblocker könnten theoretisch die Absorption von Ciprofloxacin bei einer Überdosis reduzieren. Es muss eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

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

Bei einer Überdosis soll eine symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Eine EKG- Überwachung soll durchgeführt werden, da die Möglichkeit einer QT Intervall Verlängerung besteht.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

