

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20011265
Разрешение №	
ВС/МА/МР -	67696 / 31-01-2025
ИЗП. №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксацин Екофарм 500 mg филмирани таблетки

Ciprofloxacin Ecopharm 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа ципрофлоксацин хидрохлорид (*ciprofloxacin hydrochloride*), еквивалентен на 500 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели до почти бели, продълговати, двойно изпъкнали таблетки, с вдлъбнато релефно означение „500“ от едната страна и гладки от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ципрофлоксацин Екофарм 500 mg филмирани таблетки са предназначени за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението трябва да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин.

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища с Грам-отрицателни бактерии
 - бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазна болест
 - пневмония
- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
- Остър пиелонефрит
- Усложнени инфекции на пикочните пътища
- Бактериален простатит
- Инфекции на гениталния тракт
 - гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
 - орхиепидидимит, включително случаи, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
 - възпалително заболяване на тазовите органи, включително случаи, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
- Инфекции на стомашно-чревния тракт (т.н. диария на пътешествениците)
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
- Малигнен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)



Ципрофлоксацин може да бъде използван при лечение на неутропенични пациенти с повишена температура, когато се предполага, че причината е бактериална инфекция.

При следните показания Ципрофлоксацин Екофарм 500 mg филмирани таблетки трябва да се използва само, когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции:

- Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест
- Неусложнен остър цистит

Педиатрична популация

- Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)

Ципрофлоксацин може да се използва за лечение на тежки инфекции при деца и юноши, когато се счита, че това е необходимо.

Лечението трябва да бъде започнато само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. точки 4.4 и 5.1).

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката се определя от показанията, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността на причинителя към ципрофлоксацин, бъбречната функция на пациента и телесното тегло при деца и юноши.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването, от клиничното протичане и бактериологичното развитие.

Лечението на инфекции, причинени от определени бактерии (напр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), може да изисква по-високи дози ципрофлоксацин и едновременното приложение на други подходящи антибактериални средства.

Лечението на някои инфекции (напр. възпалително заболяване на тазовите органи, интраабдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на костите и ставите) може да изисква едновременно прилагане на други подходящи антибактериални средства в зависимост от съответните патогени.

Възрастни

Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Инфекции на долните дихателни пътища		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Остро обостряне на хроничен синусит	500 mg два пъти дневно до 750 mg	7 до 14 дни



		два пъти дневно	
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
	Малигнен външен отит	750 mg два пъти дневно	28 дни до 3 месеца
Инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4)	Неусложнен остър цистит	250 mg два пъти дневно до 500 mg два пъти дневно	3 дни
		При жени в пременопауза може да се използва 500 mg еднократна доза	
	Усложнени инфекции на пикочните пътища	500 mg два пъти дневно	7 дни
	Усложнен пиелонефрит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	минимум 10 дни, може да бъде продължено до повече от 21 дни в определени случаи (напр. абсцеси)
	Бактериален простатит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	2 до 4 седмици (остър) 4 до 6 седмици (хроничен)
Инфекции на гениталния тракт	Гонококов уретрит и цервицит	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Орхоепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	най-малко 14 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интраабдоминални инфекции	Диария, причинена от бактерии, вкл. <i>Shigella spp.</i> различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип I и емпирично лечение на тежка диария на пътешествениците	500 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип I	500 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифозна треска	500 mg два пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	максимално 3 месеца
Неутропенични пациенти с повишена температура, когато се предполага, че причината е бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да се комбинира с		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията



други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство.		
Профилактика на инвазивни инфекции с <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
Инхалаторен антракс – за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт.	500 mg два пъти дневно	60 дни след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>

Педиатрична популация

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Кистозна фиброза	20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит	10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза	10 до 21 дни
Инхалаторен антракс – за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт	10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно с максимум 500 mg на доза	60 дни след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тежки инфекции	20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	В зависимост от вида на инфекциите

Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да получават доза, подбрана според тежестта на инфекцията и креатининовия клирънс на пациента.

Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

Препоръчителни начални и поддържащи дози при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Креатининов клирънс [ml/min/1,73 m ²]	Серумен креатинин [μmol/l]	Перорална доза [mg]
>60	<124	Вижте обичайните дози
30 – 60	124 до 168	250 – 500 mg на всеки 12 h
<30	>169	250 – 500 mg на всеки 24 h
Пациенти на хемодиализа	>169	250 – 500 mg на всеки 24 h (след диализа)
Пациенти на перитонеална диализа	>169	250 – 500 mg на всеки 24 h



Не се налага коригиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Няма проучвания за прилагане при деца с увредена бъбречна и/или чернодробна функция.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се гълтат с течност без да се дъвчат. Могат да се приемат с или без храна. Ако се приемат на празен стомах, резорбцията на активното вещество става по-бързо.

Таблетките ципрофлоксацин може да се приемат по време на храненияя, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Калцийт, съдържащ се в нормалните храни, не повлиява значимо абсорбцията.

Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат едновременно с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали плодови сокове (напр. обогатен на калций портокалов сок), когато тези продукти или напитки се приемат самостоятелно, отделно от храненията.

Следователно таблетките ципрофлоксацин трябва да се прилагат или 1-2 часа преди, или най-малко 4 часа след млечни продукти или обогатени на минерали напитки, когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно, отделно от храненията, както се препоръчва за лекарства, съдържащи калций (вж. точка 4.5, параграф Храна и млечни продукти).

При тежки случаи или при невъзможност на пациента да поглъща таблетки (например при пациенти на ентерално хранене) се препоръчва терапията да бъде започната с интравенозна форма на ципрофлоксацин. След интравенозното приложение лечението може да продължи перорално.

Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се смачкват и следователно не са подходящи за лечение на възрастни и деца, които не могат да поглъщат таблетки. При тези пациенти може да се използва друга лекарствена форма (напр. перорална суспензия).

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да бъде приета по всяко време, но не по-късно от 6 часа преди следващата планирана доза. Ако остават по-малко от 6 часа преди следващата доза, пропуснатата доза не трябва да се приема. Лечението трябва да продължи, както е предписано, със следващата планирана доза. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ципрофлоксацин или други хинолонови продукти, както и към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Едновременно прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на ципрофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с ципрофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/риск (вж. също точка 4.3).

Тежки инфекции и смесени инфекции с Грам-положителни и анаеробни патогени

Монотерапия с ципрофлоксацин не е подходяща за лечение на тежки инфекции и инфекции, които биха могли да се дължат на Грам-положителни или анаеробни патогени. При подобни инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства.



Стрептококови инфекции (включително стрептококова пневмония)

Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради недостатъчна ефикасност.

Инфекции на гениталния тракт

Гонококов уретрит, цервицит, орхиепидидимит и възпалително заболяване на тазовите органи могат да се причинят от изолати на флуорохинолон-резистентни *Neisseria gonorrhoeae*. По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гонококов уретрит или цервицит само, ако може да се изключат ципрофлоксацин-резистентни *Neisseria gonorrhoeae*.

При орхиепидидимит и възпалителни болести на тазовите органи емпирична употреба на ципрофлоксацин може единствено да се обмисли в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), ако се изключат резистентни на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрене след тридневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Инфекции на пикочните пътища

Резистентността към флуорохинолони на *Escherichia coli*, най-честите патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища, варира в целия Европейски съюз. Препоръчително е предписващите лекари да вземат предвид разпространението на локалната резистентност на *Escherichia coli* към флуорохинолони.

Очаква се еднократната доза ципрофлоксацин, която може да се използва при неусложнен цистит при жени в пременопауза, да е свързана с по-ниска ефикасност в сравнение с продължителното лечение. Това също трябва да се вземе предвид, тъй като има отношение към увеличаващото се ниво на резистентност на *Escherichia coli* към хинолони.

Интраабдоминални инфекции

Има ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечението на постхирургични интраабдоминални инфекции.

Диария на пътешествениците

При избора на ципрофлоксацин трябва да се има предвид информацията за резистентността към ципрофлоксацин на съответните патогени в посетените страни.

Инфекции на костите и ставите

Ципрофлоксацин трябва да се използва в комбинация с други антимикробни средства в зависимост от резултатите от микробиологичните изследвания.

Инхалаторен антракс

Използването при хора се основава на данните за чувствителността *in vitro* и експериментални данни при животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се съобразят с националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

Педиатрична популация

При употребата на ципрофлоксацин при деца и юноши трябва да се спазва наличното официално ръководство. Лечението с ципрофлоксацин трябва да се назначава само от лекари, които имат опит при лечение на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Установено е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия на носещите телесната маса стави при незрели животни. Данните за безопасност от рандомизирано, двойно-сляпо проучване за прилагането на ципрофлоксацин при деца (група на ципрофлоксацин: n = 335, средна възраст = 6,3 години; контролна група: n = 349, средна възраст = 6,2 години; възрастов диапазон = 1 до 17 години) показват честота на вероятно свързана с лекарството артропатия (установена на база клинични симптоми и оплаквания, свързани със ставите) до ден +42 от 7,2% и 4,6%. Съответно честотата на свързаната с лекарството артропатия след едногодишно проследяване е



била 9,0% и 5,7%. Увеличението на честотата на вероятно свързаната с лекарството артропатия не се различава статистически значимо между групите. Лечението трябва да се започва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради вероятността от нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани (вж. точка 4.8).

Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза

В клиничните проучвания са били обхванати деца и юноши на възраст между 5 – 17 години. Съществува по-ограничен опит при лечението на деца на възраст между 1 и 5 години.

Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит

Лечение с ципрофлоксацин при инфекции на пикочните пътища трябва да се обмисли, когато не може да се приложи друго лечение и трябва да се базира на резултатите от микробиологичните изследвания.

В клиничните проучвания са включени деца и юноши на възраст между 1 и 17 години.

Други специфични тежки инфекции

Други тежки инфекции съгласно официалното ръководство или след внимателно оценяване на съотношението полза/риск, когато не може да се използва друго лечение или след неуспех на конвенционалната терапия и когато резултатите от микробиологичните изследвания подкрепят използването на ципрофлоксацин.

Използването на ципрофлоксацин при определени тежки инфекции, различни от отбелязаните по-горе, не е оценено в клинични проучвания или клиничният опит е ограничен. По тази причина се препоръчва повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции могат да се появят след еднократна доза (вж. точка 4.8) и могат да са животозастрашаващи. При поява на такава реакция приемът на ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Ципрофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

По правило ципрофлоксацин не трябва да се прилага при пациенти с анамнестични данни за заболявания/нарушения на сухожилията, свързани с лечение с хинолони. Въпреки това в много редки случаи след микробиологично доказване на етиологичния причинител и преценка на съотношението полза/риск е възможно предписването на ципрофлоксацин на такива пациенти за лечение на определени тежки инфекции, особено в случаите на неуспех на стандартната терапия или бактериална резистентност, когато микробиологичните данни подкрепят използването на ципрофлоксацин.

Тендинит или разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но без да се ограничава само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на 48 часа от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони, като има съобщения за такива развилни се дори няколко месеца след прекратяване на лечението. Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.



При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление), лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Пациенти с миастения гравис

Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, защото симптомите могат да се обострят (вж. точка 4.8).

Фоточувствителност

Установено е, че ципрофлоксацин причинява реакции на фоточувствителност. Пациентите, които приемат ципрофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да избягват директно излагане на силна слънчева светлина, както и на ултравиолетово облъчване по време на лечението (вж. точка 4.8).

Гърчове

Известно е, че ципрофлоксацин, както и други хинолони, провокира гърчове или понижава прага за поява на гърчове. Съобщава се за случаи на *status epilepticus*. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които евентуално са предразположени към гърчове. Лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено и незабавно трябва да се потърси консултация с лекар при поява на гърчове (вж. точка 4.8).

Психични реакции

Възможна е появата на психични реакции дори след първото прилагане на ципрофлоксацин. В редки случаи е възможно депресията или психозата да прогресират до суицидни намерения/мисли, завършващи в опит за самоубийство или самоубийство. Ако съществува такава вероятност, лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати.

Периферна невропатия

Съобщава се за случаи на сензорна или сензомоторна полиневропатия, водещи до парестезии, хипоестезия, дизестезия или слабост при пациенти, приемащи хинолони и флуорохинолони. Пациентите, които приемат ципрофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар, преди да продължат лечението, ако се появят симптоми на невропатия, като болка, усещане за парене, мравучкане, изтръпване или слабост, за да се предотврати развитието на потенциално необратимо заболяване (вж. точка 4.8).

Сърдечни нарушения

Трябва да се внимава при използването на флуорохинолони, включително ципрофлоксацин, при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT-интервала, като например:

- синдром на вродено удължаване на QT-интервала;
- едновременна употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT-интервала (например клас IA и III антиаритмици, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия).

Пациентите в старческа възраст и жените могат да бъдат по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc-интервала. Следователно флуорохинолоните, включително ципрофлоксацин, трябва да бъдат прилагани с повишено внимание при тези групи пациенти. (вж. точка 4.2)
Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

Повишен риск от аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекция на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната



клапа след прием на флуорохинолони.

Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени, поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклъстен артериит или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

Рискът от аневризма и дисекация на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Дисгликемия

Както при всички хипогликемии, има съобщения за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при диабетици, на които се прилага съпътстваща терапия с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет.

Стомашно-чревна система

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечението (включително до няколко седмици след лечението) може да е симптом на антибиотик-свързан колит (животозастрашаващо състояние с възможен фатален изход), който налага незабавно лечение (вж. точка 4.8). При такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва незабавно да бъде прекратено и да се започне подходяща терапия. Прилагането на антиперисталтични лекарства е противопоказано в такива случаи.

Отделителна система

Има съобщения за кристалурия, свързана с използването на ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите, получаващи ципрофлоксацин, трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се избягва прекалено алкализиране на урината.

Нарушена бъбречна функция

Тъй като ципрофлоксацин до голяма степен се екскретира непроменен през бъбреците, корекция на дозата е необходима при пациенти с нарушена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне увеличаване на нежеланите лекарствени реакции, дължащи се на натрупването на ципрофлоксацин (вж. точка 4.2).



Хепатобилиарна система

Има съобщения за случаи на чернодробна некроза и животозастрашаваща чернодробна недостатъчност при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Лечението трябва да бъде прекратено при поява на каквито и да било белези и симптоми на чернодробно заболяване (като анорексия, иктер, тъмна урина, сърбеж или болезненост на корема).

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Съобщавани са хемолитични реакции при прилагането на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. В този случай потенциалната поява на хемолитична реакция трябва да се мониторира.

Резистентност

По време или след курса на лечение с ципрофлоксацин може да се изолират бактерии, които показват резистентност към ципрофлоксацин с или без клинично изявена суперинфекция. Може да има особен риск от развитие на ципрофлоксацин-резистентни бактерии при удължаване на времето на лечение и когато се лекуват нозокомиални инфекции и/или инфекции, причинени от *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и по този начин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на едновременно прилагани вещества, които също се метаболизират от този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинириол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. По тази причина пациентите, приемащи такива вещества едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно мониторирани за клинични симптоми на предозиране и може да се наложи определяне на серумните им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Метотрексат

Не се препоръчва едновременното прилагане на ципрофлоксацин и метотрексат (вж. точка 4.5).

Повлияване на лабораторни изследвания

Активността *in vitro* на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до фалшиво-отрицателни микробиологични резултати на проби от пациенти, които понастоящем приемат ципрофлоксацин.

Зрителни нарушения

Ако зрението се наруши или се установят някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се проведе консултация със специалист по очни болести.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарства върху ципрофлоксацин:

Лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала

Ципрофлоксацин, подобно на другите флуорохинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QT-интервала (напр. клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Образуване на хелатни комплекси

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин (перорално) и многовалентни катионсъдържащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфатсвързващи полимери (напр. севеламер или лантанов карбонат), сукралфат и други антиацидни средства, силно буферирани лекарства (напр. таблетки диданозин), които съдържат магнезий, алуминий или калций, намаляват абсорбцията на ципрофлоксацин. По тази причина



ципрофлоксацин трябва да се прилага или 1 – 2 часа преди, или поне 4 часа след тези продукти. Това ограничение не се отнася за антиацидни средства от групата на H₂-рецепторните блокери.

Храна и млечни продукти

Калцият, съдържащ се в храните, не повлиява значимо абсорбцията на ципрофлоксацин (перорално).

Следователно таблетките ципрофлоксацин могат да се приемат по време на хранения, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Въпреки това, таблетките ципрофлоксацин, премани едновременно с млечни продукти или обогатени на минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен на калций портокалов сок), когато тези продукти или напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията, могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин.

Поради това трябва да се избягва едновременният прием на млечни продукти или обогатени на минерали напитки, приемани самостоятелно, отделно от храненията, с таблетките ципрофлоксацин.

Таблетките ципрофлоксацин трябва да се прилагат или 1-2 часа преди, или най-малко 4 часа след млечни продукти или обогатени на минерали напитки, когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно, отделно от храненията, както и се препоръчва за лекарства, съдържащи калций (вж. точка 4.2)

Вижте също параграфа по-горе – (Образуване на хелатни комплекси).

Пробенецид

Пробенсцид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното прилагане на пробенецид и ципрофлоксацин води до повишаване на серумната концентрация на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускорява абсорбцията на ципрофлоксацин (перорален), което води до скъсяване на времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Не се наблюдава въздействие върху бионаличността на ципрофлоксацин.

Омепразол

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и омепразол-съдържащи лекарствени продукти води до незначително понижаване на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

Тизанидин не трябва да се прилага едновременно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). При едно клинично проучване върху здрави индивиди е установено повишаване на серумната концентрация на тизанидин (повишаване на C_{max} : 7 пъти, интервал: 4 до 21 пъти; увеличаване на AUC: 10 пъти, интервал: 6 до 24 пъти) при едновременно прилагане с ципрофлоксацин. Повишената серумна концентрация на тизанидин е свързана със засилен хипотензивен и седативен ефект.

Метотрексат

Бъбречният тубулен транспорт на метотрексат може да бъде потиснат при едновременно прилагане на ципрофлоксацин, което потенциално води до повишени плазмени нива на метотрексат и повишен риск от токсични реакции, свързани с метотрексат. Едновременното използване не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Теофилин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и теофилин може да доведе до нежелателно повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до нежелателни реакции, свързани с теофилин, като в редки случаи е възможно те да са животозастрашаващи или фатални. По време на едновременната употреба серумните концентрации на теофилина трябва да се проверяват и ако е необходимо, дозата да се редуцира (вж. точка 4.4).



Други ксантинови производни

При едновременното прилагане на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (оксипентифилин) има съобщения за повишени серумни концентрации на тези ксантинови производни.

Фенитоин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишени или понижени серумни нива на фенитоин, поради което се препоръчва мониториране на лекарствените нива.

Циклоспорин

Преходно повишаване на концентрацията на серумния креатинин е наблюдавано при едновременното приложение на ципрофлоксацин и циклоспоринсъдържащи лекарствени продукти. Поради това е необходимо често (два пъти седмично) да се контролират концентрациите на серумния креатинин при тези пациенти.

Антагонисти на витамин К

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К може да увеличи неговите антикоагулиращи ефекти. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че приносът на ципрофлоксацин за увеличенис на INR (международно нормализирано съотношенис) с трудно да се прецени. INR трябва да се наблюдава често по време и непосредствено след едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол, фенипрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

В клинични проучвания е доказано, че едновременната употреба на дулоксетин с мощни инхибитори на изоензима CYP450 1A2 като флувоксамин може да доведе до повишаване на AUC и C_{max} на дулоксетин. Въпреки че няма клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Ропинирол

При едно клинично проучване е установено, че едновременното прилагане на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, води до повишаване на C_{max} и AUC за ропинирол съответно с 60% и 84%. Препоръчва се мониториране на нежеланите реакции, свързани с ропинирол, и съответно коригиране на дозата по време и непосредствено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Лидокаин

Доказано е при здрави индивиди, че едновременната употреба на лидокаин-съдържащи лекарствени продукти с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, намалява клирънса на интравенозен лидокаин с 22%. Въпреки че лечението с лидокаин се понася добре, възможно е едновременното приложение с ципрофлоксацин да е свързано с нежелани реакции, които могат да се дължат на взаимодействие между лекарствата.

Клозапин

След едновременно прилагане на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни, серумните концентрации на клозапин и N-дезметилклозапин са повишени съответно с 29% и 31%. Препоръчва се клинично проследяване и съответно коригиране на дозата на клозапин по време и непосредствено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Силденафил

C_{max} и AUC на силденафил са се увеличили близо два пъти при здрави индивиди след като перорална доза от 50 mg е прилагана едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. Поради това трябва да се отчетат рискът и ползата при едновременното предписване на ципрофлоксацин и



силденафил.

Агомелатин

В клинични проучвания е доказано, че флувоксамин, като мощен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, значително потиска метаболизма на агомелатин, което води до увеличение 60 пъти в експозицията на агомелатин. Въпреки че не съществуват клинични данни за възможни взаимодействия с ципрофлоксацин, който е умерен инхибитор на CYP450 1A2, при едновременна употреба с агомелатин могат да възникнат подобни ефекти (вж. точка 4.4).

Золпидем

Приемът на золпидем заедно с ципрофлоксацин може да увеличи нивото на золпидем в кръвта, поради което едновременната употреба не е препоръчителна.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни за прилагането на ципрофлоксацин при бременни жени не показват малформации или фето-/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При млади и при неродени животни с експозиция на хинолони са наблюдавани ефекти върху незрелия хрущял, поради което не може да се изключи възможността лекарството да причини увреждания на ставния хрущял при незавършил развитието си човешки организъм/фетус (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва използването на ципрофлоксацин по време на бременност.

Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в кърмата. Поради потенциалния риск от увреждане на ставния хрущял, ципрофлоксацин не трябва да се използва по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради неврологичните си ефекти ципрофлоксацин може да повлияе времето за реакция. По тази причина способността за шофиране и работа с машини може да е нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гадене и диария.

По-долу са представени данните за НЛР за ципрофлоксацин от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение (перорална, интравенозна и секвенциална терапия), подредени по честота. Анализът на честотата включва данните за перорално и интравенозно приложение на ципрофлоксацин.

Системо- органична класификация	Чести ≥ 1/100 до < 1/10	Нечести ≥ 1/1,000 до < 1/100	Редки ≥ 1/10,000 до < 1/1,000	Много редки < 1/10,000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекстации		Микотични суперинфекции			
Нарушения на кръвта и лимфната		Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения	Хемолитична анемия Агранулоцитоза	



система			Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Панцитопения (животозастрашаващо) Потискане на костния мозък (животозастрашаващо)	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция Алергичен оток/ангиоедем	Анафилактична реакция Анафилактичен шок (животозастрашаващо) (вж. точка 4.4) Реакции, наподобяващи серумна болест	
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит	Хипергликемия Хипогликемия (вж. точка 4.4)		Хипогликемична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*		Психомоторна хиперактивност/възбуда	Объркване и дезориентация Реакция на безпокойство Необичайни сънища Депресия (потенциално завършваща в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство) (вж. точка 4.4) Халюцинации	Психотични реакции (потенциално завършващи в суицидни намерения/мисли, опити за самоубийство или самоубийство) (вж. точка 4.4)	Мания, хипомания
Нарушения на нервната система*		Главоболие Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса	Парестезия и дизестезия Хипоестезия Тремор Припадъци (вкл. <i>status epilepticus</i>) (вж. точка 4.4) Световъртеж	Мигрена Нарушена координация Нарушения на походката Нарушения на обонянието Интракраниална хипертония и <i>pseudotumor cerebri</i>	Периферна невропатия и полиневропатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите*			Нарушения на зрението (напр.	Нарушения на цветоусещането	



			диплопия)		
Нарушения на ухото и лабиринта*			Тинитус Загуба на слуха/ увреждане на слуха		
Сърдечни нарушения**			Тахикардия		Камерна аритмия и <i>torsades de pointes</i> (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала), удължен ЕКГ QT-интервал (вж. точка 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения***			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (вкл. астматични състояния)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане, Стомашно-чревна и коремна болка Диспепсия Газове	Антибиотик-свързан псевдомембранозен колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Повишени трансаминази Повишен билирубин	Чернодробно увреждане, Холестатичен иктер Хепатит	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж Уртикария	Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Синдром на Stevens-Johnson (потенциално животозастрашаващ) Токсична епидермална некролиза	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) DRESS синдром



				(потенциално животозастраша- ваща)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Скелетно-мускулна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите) Артралгия	Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и мускулни крампи	Мускулна слабост Тендинит Разкъсване на сухожилия (предимно на Ахилесовото сухожилие) (вж. точка 4.4) Обостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увреждане на бъбреците	Бъбречна недостатъчност Хематурия Кристалурия (вж. точка 4.4) Губулоинтерстициален нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения Повишена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена амилаза		Повишено международно нормализирано съотношение INR (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К)

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезия и невралгия, умора, психиатрични проблеми (включително нарушения на съня, тревожност, паник атаки, депресия и самоубийствени мисли), нарушение на паметта и концентрацията и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

** При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Представената по-горе честота на артропатия се отнася за данните от проучвания при възрастни. Съобщава се, че при деца артропатията се среща по-често (вж. точка 4.4).



Съобщаване на подозиран нежелани реакции

Съобщаването на подозиран нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция към: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, България, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщение за единичен случай на предозиране от 12 g, което е довело до леки симптоми на интоксикация. Има съобщение за единичен случай на остро предозиране от 16 g, което е довело до остра бъбречна недостатъчност.

Симптомите на предозиране включват: замаяност, тремор, главоболие, умора, припадъци, халюцинации, объркване, абдоминален дискомфорт, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност.

Освен рутинните спешни мерки като например стомашно изпразване, последвано от приложение на медицински въглен, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на рН на урината и ако се налага, подкисляване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Антиациди, съдържащи калций или магнезий, могат теоретично да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране. Само малко количество ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

В случай на предозиране трябва да се прилага симптоматично лечение. Мониторинг на ЕКГ следва да бъде предприет поради възможност за удължаване на QT-интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: флуорохинолони, АТС код: J01MA 02

Механизъм на действие

Бактерицидното действие на ципрофлоксацин, като флуорохинолово антибактериално средство, се осъществява чрез инхибиране на двата типа топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, които са необходими за репликацията, транскрипцията, репарацията и рекомбинацията на бактериалната ДНК.

Механизъм на резистентността

In vitro резистентност към ципрофлоксацин може да бъде придобита чрез поэтапен процес на таргетни локални мутации на ДНК-гираза и топоизомераза IV. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони в резултат на това е вариабилна. Единичните мутации могат да не доведат до клинична резистентност, но множествените мутации обикновено водят до клинична резистентност към много или всички активни вещества от този клас.

Механизмите на резистентност чрез непропускливост и/или засягащи ефлуксната помпа на активната съставка могат да имат различен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, което зависи от физикохимичните свойства на различните активни съставки в този клас и афинитета на транспортните системи към всяка отделна активна съставка в класа. Всички *in vitro* механизми на резистентност обикновено се наблюдават в клиничната практика. Механизми на резистентност, които инактивират други антибиотици, като пропускливост на бариерите (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс, могат да променят чувствителността към ципрофлоксацин.

Има съобщения за плазмид-медирана резистентност, кодирана чрез *qnr*-гени.



Спектър на антибактериална активност:

Стойностите на минималната инхибираща концентрация (MIC), установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробна чувствителност (EUCAST), за ципрофлоксацин са публикувани на следния линк:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Разпространението на придобитата резистентност може да варира според географското разположение и във времето за определени видове микроорганизми, поради което е желателно да се използват местни данни за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно становище в случаите, когато разпространението на локалната резистентност е такава, че се поставя под въпрос приложимостта на средството за поне някои типове инфекции.

Групиране на релевантните видове микроорганизми в зависимост от чувствителността им към ципрофлоксацин (за *Streptococcus spp.* вж. точка 4.4):

СТАНДАРТНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Bacillus anthracis</i> ¹
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> [*] <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> [*] <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> [*] <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> ^(S) <i>Chlamydia pneumoniae</i> ^(S) <i>Mycoplasma hominis</i> ^(S) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> ^(S)
МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> ^(S) <i>Staphylococcus spp.</i> ²
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Burkholderia cepacia</i> [*] <i>Campylobacter spp.</i> [*] <i>Citrobacter freundii</i> [*] <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> [*] <i>Escherichia coli</i> [*] <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> [*]



<i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *	
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>	
ДОКАЗАНО РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ	
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>	
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	
<u>Анаеробни микроорганизми</u> С изключение на написаните по горе	
<u>Други микроорганизми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
*	Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при установени клинични показания
+	Честота на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни-членки на ЕС
(S)	Естествена междинна чувствителност при отсъствие на придобити механизми на резистентност
1	Проучванията са проведени при експериментално предизвикани инфекции при животни чрез инхалиране на спори на <i>Bacillus anthracis</i> ; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчаното използване при хора се основава предимно на <i>in vitro</i> чувствителността и на експерименталните данни при животни заедно с ограничените данни при хора. Приема се, че при възрастни двумесечният курс на лечение с перорален ципрофлоксацин в доза 500 mg два пъти на ден е ефикасен за предпазване от антраксна инфекция при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи по отношение лечението на антракс.
2	Метицилин-резистентният <i>S. aureus</i> много често експресира едновременно резистентност към флуорохинолони. Честотата на резистентност към метицилин е около 20 до 50% сред всички видове стафилококи и е обикновено по-висока при нозокомиалните изолати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на еднократни дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблетки, ципрофлоксацин се абсорбира бързо и екстензивно основно в тънкото черво, като достига максимални серумни концентрации след 1 – 2 часа. Еднократните дози в интервала 100 – 750 mg водят до зависими от дозата максимални серумни концентрации (C_{max}) между 0,56 и 3,7 mg/L. Серумните концентрации нарастват пропорционално с дозите до 1000 mg. Абсолютната бионаличност е около 70 – 80%.

Установено е, че доза от 500 mg, приемана перорално на всеки 12 часа, води до площ под кривата плазмена концентрация/време (AUC) еквивалентна на тази, получена след интравенозна инфузия на 400 mg ципрофлоксацин за 60 минути на всеки 12 часа.



Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с плазмените протеини е ниско (20 – 30%). Ципрофлоксацин се намира в плазмата основно в нейонизирана форма и има голям стационарен обем на разпределение от 2 – 3 l/kg телесно тегло. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани като белия дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синусите, възпалителните огнища (везикуларна течност от кантаридис) и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум), където се достигат общи концентрации, надвишаващи тези в плазмата.

Биотрансформация

Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като: дезетиленципрофлоксацин (M₁), сулфоципрофлоксацин (M₂), оксоципрофлоксацин (M₃) и формилципрофлоксацин (M₄). Метаболитите имат антимикробна активност *in vitro*, но по-слаба в сравнение с изходното вещество. Знае се, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензимите.

Елиминиране

Ципрофлоксацин се екскретира до голяма степен непроменен през бъбреците и в по-малка степен – с фекалиите. Серумният живот на полуетилиминиране при лица с нормална бъбречна функция е приблизително 4 – 7 часа.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	Фекалии
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M ₁ – M ₄)	11,3	7,5

Бъбречният клирънс е между 180 – 300 ml/kg/h, а общият телесен клирънс е между 480 – 600 ml/kg/h. Ципрофлоксацин се подлага както на гломерулна филтрация, така и на тубулна секреция. Тежките нарушения на бъбречната функция водят до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.

Извънбъбречният клирънс на ципрофлоксацин се осъществява основно чрез активна екскреция в червата и метаболизиране. 1% от дозата се екскретира през жлъчния път. В жлъчката ципрофлоксацин е във високи концентрации.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика:

Ефикасността зависи основно от съотношението между максималната концентрация в серума (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (MIC) на ципрофлоксацин за бактериалния патоген и съотношението между площта под кривата (AUC) и MIC.

Педиатрична популация

Данните относно фармакокинетиката при педиатрични пациенти са ограничени.

При проучване при деца C_{max} и AUC не са зависели от възрастта (над едногодишна възраст). Не е наблюдавано значимо повишаване на C_{max} и AUC след многократно прилагане (10 mg/kg три пъти на ден).

При 10 деца с тежък сепсис C_{max} е била 6,1 mg/L (интервал 4,6 – 8,3 mg/L) след еднократна интравенозна инфузия на доза 10 mg/kg при деца на възраст под 1 година в сравнение с 7,2 mg/L (интервал 4,7 – 11,8 mg/L) при деца на възраст между 1 и 5 години. Стойностите на AUC за съответните възрастови групи са били съответно 17,4 mg/h/L (интервал 11,8 – 22,0 mg/h/L) и 16,5 mg/h/L (интервал 11,0 – 23,8 mg/h/L).

Тези стойности са в границите на съобщаваните при възрастни при прилагане на терапевтични дози. На база на популационния фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти



различни инфекции, прогнозният среден полуживот при деца е около 4 – 5 часа, а бионаличността на пероралната суспензия варира от 50 до 80%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност на единична доза, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал или репродуктивна токсичност.

Подобно на много други хинолони, ципрофлоксацин е фототоксичен при животни при клинично релевантни нива на експозиция. Данните за фотомутагенност/фотоканцерогенност от експерименти при животни показват слаб фотомутагенен или фототуморогенен ефект на ципрофлоксацин *in vitro*. Този ефект е съпоставим с този на други гиразни инхибитори.

Поносимост по отношение на ставите:

Както е съобщено за други гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при животни с незавършен растеж. Степента на увреждане на хрущяла варира според възрастта, животинския вид и дозата; увреждането може да се намали ако ставите не се натоварват. Проучванията при зрели животни (плъхове, кучета) не показват данни за увреждане на хрущялите. При едно проучване при млади кучета от порода бийгъл ципрофлоксацин е довел до тежки промени в ставите при прилагане на терапевтични дози в продължение на 2 седмици, които все още се наблюдават и след 5 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Магнезиев стеарат

Талк

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие

Хипромелоза

Титанов диоксид (E171)

Полиетиленгликол 400

Талк

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от влага.



6.5 Вид и съдържание на опаковката

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Таблетките се доставят в блистерни ленти от PVC/PVDC/Al фолио. Блистер от 10 таблетки, кутия от 10, 20 и 100 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Екофарм Груп АД
ул. Атанас Дуков №29, ет. 3
1407 София, България
тел.: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20011265

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 27.12.2001 г.
Дата на последно подновяване: 19.09.2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

