

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлав 10 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Ciproflav 10 mg/ml concentrate for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, дължащи се на Грам-отрицателни бактерии
Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест
При острата екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест Ципрофлав трябва да се използва само когато се счита неприемливо използването на други антибактериални средства, които обикновено се препоръчват при лечението на тази инфекция.
- Бронхо-пулмонарни инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазия.
- Пневмония
- Хроничен гноен отитис медиа
- Злокачествен външен отит
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинен от Грам-отрицателни бактерии
- Усложнени инфекции на пикочните пътища.
- Остър пиелонефрит
- Бактериален простатит
- Гонококов уретрит и цервицит, дължащи се на възприемчивост към *Neisseria gonorrhoeae*.
- Орхиепидидимит, включително случаи, дължащи се на възприемчивост към *Neisseria gonorrhoeae*
- Възпаление на тазовите органи включително случаи, дължащи се на възприемчивост към *Neisseria gonorrhoeae*. Изясняването на местната информация за резистентността към ципрофлоксацин и подсигуриране на възприемчивостта посредством лабораторни тестове е от ключово значение, особено в случаите, когато *Neisseria gonorrhoeae* е подозиран или потвърден причинител на гореспоменатите инфекции на гениталните пътища.
- Инфекции на стомашно-чревния тракт (напр. диария при пътуване)
- Вътрекоремни инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, предизвикани от Грам-отрицателни бактерии
- Инфекции на костите и ставите
- Ципрофлоксацин може да се използва при лечение на пациенти с неутропения, когато се подозира, че високата температура се дължи на бактериална инфекция.
- Профилактика на инфекции при пациенти с неутропения

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20060130
Разрешение №	23-01-2024
BG/MA/MP -	67708
Одобрение №	



- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitides*
- Инхалационен антракс (профилактика след излагане антраксни спори и лечение)
- Инхалационен антракс за редукция на прогресията на заболяването след вдишване на аерозолен *Bacillus anthracis*.

Деца

- Бронхо-пулмонарни инфекции, дължащи се на *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с кистозна фиброза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит
- Инхалационен антракс за редукция на прогресията на заболяването след вдишване на аерозолен *Bacillus anthracis*.

Трябва да се съобразят официалните препоръки за подходящата употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е за венозно приложение и трябва да се разтвори преди употреба. Препоръчителните дози са:

Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (вкл. превключване на перорално лечение възможно най-скоро)
Инфекции на долните дихателни пътища		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Остра екзацербация на хроничен синусит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Хроничен гноен отитис медиа	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Злокачествен външен отит	400 mg три пъти дневно	28 дни до 3 месеца
Усложнени инфекции на пикочните пътища	Усложнен и остър пиелонефрит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 21 дни, може да бъде продължено повече от 21 дни при специфични обстоятелства (като абсцес)
	Бактериален простатит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	2 до 4 седмици (остър)
Инфекции на гениталния тракт	Орхиепидидимит и възпаление на тазовите органи, причинено от <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Най-малко 14 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интра-абдоминални инфекции	Диария, причинена от бактериални патогени, вкл. <i>Shigella</i> spp. Различна от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на тежка диария на пътуването	400 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	400 mg два пъти дневно	5 дни



	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	400 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифоидна треска	400 mg два пъти дневно	7 дни
	Интра-абдоминални инфекции, дължащи се на Грам-отрицателни бактерии	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	макс. 3 месеца
Пациенти с неутропения и висока температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да бъде прилаган заедно с подходящо антибактериално средство/а, в съответствие с официалните препоръки.		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропения
Инхалационен антракс (профилактика след излагане на антраксни спори и лечение) Приложението на лекарството да започне възможно най-скоро след подозираната или потвърдена експозиция.		400 mg два пъти дневно	60 дни от потвърдението

Педиатрична популация

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (вкл. превключване на перорално лечение възможно най-скоро)
Бронхо-пулмонарни инфекции, дължащи се <i>Pseudomonas aeruginosa</i> при пациенти с кистозна фиброза	10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимална доза 400 mg	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на уринарния тракт и остър пиелонефрит.	6 mg/kg телесно тегло три пъти дневно до 10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимална доза 400 mg.	10 до 21 дни
Инхалационен антракс профилактика след излагане на антраксни спори - за лица, изискващи паретерално лечение. Приложението на лекарството да започне възможно най-скоро след подозираната или потвърдена експозиция.	10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно с максимална доза 400 mg.	60 дни от потвърдението за експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тежки инфекции	10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимална доза 400 mg.	Съответно на вида на инфекцията.



Пациенти в старческа възраст

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

Пациенти с увредена бъбречна и/или чернодробна функция

Препоръчителна начална и поддържаща доза при пациенти с увредена бъбречна функция.

Креатининов клирънс [ml/min/1.73 m ²]	Серумен креатинин [μmol/l]	Интравенозна доза [mg]
> 60	< 124	Вж. обичайната дозировка
30 – 60	124 до 168	200 – 400 mg на всеки 12 h
< 30	> 169	200 – 400 mg на всеки 24 h
Пациенти на хемодиализа	> 169	200 – 400 mg на всеки 24 h (след диализа)
Пациенти на перитонеална диализа	> 169	200 – 400 mg на всеки 24 h

При пациенти с увредена чернодробна функция не се изисква адаптиране на дозата.

Дозирането при деца с увредена бъбречна и/или чернодробна функция не е проучено.

Метод на приложение

Този медицински продукт е в концентрирана дозова форма. Той трябва да се разтвори непосредствено преди приложението като интравенозна инфузия (вж. точка 6.6).

Приготвеният разтвор трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия за около 60 минути. За да се избегне дискомфорт и венозно дразнене продуктът трябва да се въведе в голяма вена.

4.3 Противопоказания

Ципрофлав не трябва да се използва:

- В случай на свръхчувствителност към ципрофлоксацин или други хинолони, както и към някои от съставките на продукта
- При бременност и кърмене
- Едновременно с тизанидин, поради риск от повишаване на серумните нива на тизанидин и клинично значимите странични ефекти – хипотензия и сънливост.

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).

Педиатрична популация

Употребата на ципрофлоксацин при деца и юноши трябва да следва наличните официални препоръки. Лечение с ципрофлоксацин трябва да се започва само от лекари, опитни в лечението на кистична фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Показано е, че ципрофлоксацин може да причини артропатия на големите носещи стави на животни с незавършен растеж. Данни за безопасност от рандомизирано, двойнослепо изследване върху употребата на ципрофлоксацин при деца (ципрофлоксацин: n = 335, средна възраст = 6,3 години; лекарства за сравнение: n = 349, средна възраст = 6,2 години; възрастов интервал до 17 години) открит инцидент на подозряна лекарствено-свързана артропатия (разпозната през ставно-свързани клинични признаци и симптоми) на ден 42 - 7,2% и 4,6%. Съответно инцидент



на лекарствено-свързана артропатия, проследен след 1 година е бил 9,0% and 5,7%.
Повишаването на случаи на подозираната, свързана с лекарството артропатия след време не е със статистически значима разлика между групите. Лечение трябва да се започва само след внимателна преценка на съотношението полза/риск, поради възможни нежелани реакции, свързани със ставите и/или заобикалящата ги тъкан (вж. точка 4.8).

Ципрофлоксацин може да се използва при деца и подрастващи при лечение на изострена дихателна недостатъчност при кистична фиброза, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* (препоръчително при деца между 5 и 17 години). А също така и за лечение на инфалация на антракс. В тези случаи лечението с ципрофлоксацин показва превишаване на възможния риск.

При други индикации не се препоръчва използването на ципрофлоксацин при деца и подрастващи в периода на растеж. Установена е не напълно изяснена връзка между употребата на ципрофлоксацин и ставни и хрущялни увреждания, наблюдавани при пациенти под 18 години, лекувани от кистична фиброза. Негативният ефект на гиразните инхибитори върху ставния хрущял на незрели индивиди не е доказан при изследвания върху животни.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин инхибира цитохром CYP1A2 и това може да причини повишени серумни концентрации на едновременно приложени други субстанции, метаболизирани чрез този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Едновременното приложение на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. Следователно, пациентите, приемащи тези субстанции едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно проследявани за клинични признаци на предозиране и може да се наложи определяне на серумните концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Гастроинтестинален тракт

Тежки случаи на псевдомембранозен колит са съобщени по време на лечение с ципрофлоксацин. Тежка и персистираща диария по време или след лечението може да бъде индикация за животозастрашаващ псевдомембранозен колит. Подходящи терапевтични мерки трябва да се вземат, ако се потвърди инфекция с *Clostridium difficile*. При леките случаи обикновено е достатъчно да се спре лекарственият продукт. Антибактериална терапия може да е необходима понякога (напр. приложение на перорален ванкомицин). Инхибитори на перисталтиката са противопоказани.

Холестатична жълтеница и преходно повишаване на активността на аминотрансферазите и алкалната фосфатаза могат да се наблюдават при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Дисгликемия

Както при всички хинолони, 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.

Нервна система

При пациенти със суспектни или диагностицирани заболявания на ЦНС, ципрофлоксацин трябва да се прилага внимателно и само ако терапевтичната полза надвишава потенциалния риск. Това особено се отнася за пациенти с напреднал стадий на церебрална атеросклероза, епилепсия, нисък праг на припадъци, анамнеза за припадъци и структурни изменения на мозъка.

Хинолоните могат да предизвикат свръхстимулация на ЦНС със симптоми, включващи тремор, възбуда, объркване, загуба на съзнание и халюцинации. Ако се появят някои от изброените симптоми, лекарственият продукт трябва да се спре веднага и да се започне подходяща терапия. Припадъци, интракраниална хипертензия и психози са наблюдавани при пациенти, лекувани с ципрофлоксацин. При депресивни и психотични пациенти тези реакции могат да се появят дори



след еднократна доза от ципрофлоксацин и в редки случаи могат да прогресират себеувреждащо поведение. В тези случаи ципрофлоксацин трябва да се спре незабавно.

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).

Свърхчувствителност

Тежки алергични реакции са наблюдавани при пациенти лекувани с хинолони. Анафилаксия и анафилактоидни реакции могат в много редки случаи да се развият до животозастрашаващ шок. Тези реакции, понякога наблюдавани след първия прием, се появяват заедно с циркулаторен колапс, загуба на съзнание, изтръпване, подуване на лицето и ръцете, диспнея, уртикария и сърбеж. Само малка част от пациентите са с анамнеза за алергия. Тежките алергични реакции изискват незабавно лечение, включващо приложение на епинефрин и други животоподдържащи мерки, като подаване на кислород, интравенозни вливания, антихистамини, кортикостероиди и въздушна вентилация при нужда.

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.

Реакции на мястото на инжектиране

Локални реакции са наблюдавани след интравенозно приложение на ципрофлоксацин. Тези реакции се появяват по-често когато инфузията продължава 30 минути или по-малко и стихват скоро след прекратяването ѝ. Ако такива реакции се появят при последващи инфузии, те не са противопоказани, докато локалните симптоми не се повторят или не станат по-тежки.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

Тендинит и 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, развили се дори до 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.

Кожна и придатъците ѝ

Флуорохинолоните предизвикват реакции на фоточувствителност. Пациентите, приемащи ципрофлоксацин трябва да избягват директно излагане на силна слънчева светлина или UV-лъчи. Терапията трябва да се спре при фотосенсибилизация (реакция на кожата, подобна на слънчево изгаряне).



Зрителни смущения

При нарушение в зрението или други ефекти в очите, веднага трябва да се потърси консултация със специалист - офталмолог.

Сърдечно-съдова система

Аневризма и дисекция на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи. Епидемиологични проучвания показват повишен риск от аортна аневризма и дисекция, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапи след прием на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекция 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.).

Следователно, флуорохинолоните трябва да се използват след внимателна преценка на съотношението полза/риск и след като се вземат предвид други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневрични заболявания или вродено заболяване на сърдечните клапи или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма на аортата и/или аортна дисекция, или заболяване на сърдечните клапи, или при съществуване на други рискови фактори или състояния, предразполагащи

- както към аневризма и дисекция на аортата така и към регургитация на сърдечните клапи (нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Марфан или синдром на Елерс Данлос, синдром на Търнър, болест на Бехчет, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекция на аортата (напр. съдови нарушения като артериит на Такаясу, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза, или синдром на Съогрен), или допълнително
- при регургитация/на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

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

В случай на внезапна болка в корема, гърдите или гърба, пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да се обърнат към 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.

Допълнителни данни

Ципрофлав, концентрат за разтвор за инфузия може да се разрежда в 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза. Съдържанието на натрий в разтворителя трябва да се има предвид, когато се пресмята общото съдържание на натрий в приготвения разтвор на продукта. За по-подробна информация относно натриевото съдържание в разтвора, използван за разреждане на продукта, отнесете се до кратката му характеристика.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Едновременното приложение на омепразол и ципрофлоксацин предизвиква леко понижение на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.
- Ципрофлоксацин потиска метаболизма на теофилин и може да доведе до повишаване на теофилиновите нива с риск от сериозни нежелани реакции. Тежки нежелани реакции са съобщени, включително сърдечен арест, конвулсии, статус епилептикус и дихателна недостатъчност. Въпреки че такива симптоми са наблюдавани и при самостоятелно приложение на теофилин, не може да се изключи ролята на ципрофлоксацин за повишаване на риска от появата им, тъй като той потиска метаболизма на теофилин и така води до повишаване на неговите нива. Въпреки това, ако се налага едновременно приложение на теофилин и ципрофлоксацин, трябва да се мониторира серумните нива на теофилин и да се избере подходящата дозировка.



- Изследвания при животни показват, че едновременното приложение на ципрофлоксацин и някои нестероидни противовъзпалителни средства (напр. фенбуфен, но не и ацетилсалицилова киселина) могат да доведат до конвулсии. Не е известно дали това взаимодействие се появява при хора.
- Едновременното приложение на ципрофлоксацин и циклоспорин може да доведе до преходно повишаване на серумния креатинин. Поради това се препоръчва мониториране на серумните креатининови нива 2 пъти седмично.
- Хинолоните усилват антикоагулантния ефект на варфарин (и потенцират други орални антикоагуланти).
- Едновременното приложение на някои хинолони (включително ципрофлоксацин) и глибенкламид в редки случаи може да предизвика сигнификантна хипогликемия.
- Пробенецид редуцира клирънса на ципрофлоксацин и води до повишаване на серумните му нива.
- Метоклопрамид повишава абсорбцията на ципрофлоксацин, което води до намаляване на времето за достигане на максимални серумни нива (C_{max}) без да повлиява неговата бионаличност.
- Едновременното приложение на ципрофлоксацин и мексилетин може да доведе до повишени нива на мексилетин.
- Едновременното приложение с фенитоин може да доведе до увеличаване или редукция на кръвните нива на фенитоин.
- Едновременното приложение с диазепам потиска метаболизма на диазепам (понижен клирънс, удължен полуживот). Поради това е необходимо внимателно мониториране при пациенти получаващи ципрофлоксацин и диазепам.
- Реналният тубуларен транспорт на метотрексат може да се потисне при едновременно приложение с ципрофлоксацин, което води до повишаване на серумните нива на метотрексат. Това може да повиши риска от метотрексат асоциирани токсични реакции. Поради това се препоръчва внимателно мониториране при пациенти, получаващи тези две лекарства.
- Повишаване на серумния тизанидин е наблюдавано при едновременна употреба с ципрофлоксацин (средно повишение на C_{max} : 7 пъти, обхват: 4 до 21 пъти; средно повишение на AUC: 10 пъти, обхват: 6 до 24 пъти). Повишените нива на тизанидин са причина за хипотензивни и седативни ефекти. Тизанидин не трябва да се използва заедно с ципрофлоксацин.
- Съвместната употреба на дулоксетин с инхибитори на CYP450 1A2 изоензима като флувоксамин води до повишаване на AUC и C_{max} на дулоксетин. Въпреки, че няма налични клинични данни за възможно такова взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение.
- Агомелатин – в клинични проучвания е показано, че флувоксамин, като силен инхибитор на CYP450 1A2 изоензима, забележимо повлиява метаболизма на агомелатин, което дава като резултат 60-кратно повишение на експозицията на агомелатин. Въпреки че няма клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, който е умерен инхибитор на CYP450 1A2, могат да бъдат очаквани сходни ефекти при едновременно приложение (вж. 'Цитохром P450' в точка 'Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба').
- Золпидем – едновременното приложение на ципрофлоксацин може да повиши нивата в кръвта на золпидем, поради това едновременната употреба не се препоръчва.

4.6 Бременност и кърмене

Ципрофлоксацин е противопоказан при бременност. Няма налични данни от проучвания за безопасността на ципрофлоксацин при бременни жени. Негативните ефекти на ципрофлоксацин върху ставния хрущял при незрели индивиди не са потвърдени при изследвания върху животни. Тератогенни ефекти (вродени заболявания) не са наблюдавани при експериментални изследвания върху животни.

Ципрофлоксацин не трябва да се използва по време на кърмене.



4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато се приема стриктно според лекарското предписание, ципрофлоксацин може да повлияе върху способността за шофиране и работата с машини. Този ефект се потенцира от алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са разредени според честотата на появата им:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни).

Стомашно-чревни нарушения

- Чести: гадене, диария
- Нечести: повишена активност на чернодробните ензими – аминотрансфери (AspAT, AlAT) и алкална фосфатаза, абнормни изследвания на черния дроб, повръщане, стомашно разстройство, загуба на апетит, флатуленция, билирубинемия.
- Редки: гъбична инфекция на устата, жълтеница, холестатична жълтеница, диария, свързана с антибиотици, вкл. псевдомембранозен колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4).
- Много редки: гъбична инфекция на храносмилателната система, хепатит, чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност), тежък животозастрашаващ псевдомембранозен колит, панкреатит.

*Психични нарушения**

- С неизвестна честота: мания, хипомания.

*Нарушения на нервната система**

- Нечести: главоболие, световъртеж, безсъние, възбуда, объркване
- Редки: халюцинации, обилно изпотяване, парестезии, тревожност, нарушения на съня (кошмари), депресия, тремор, конвулсии, отслабени сухожилни рефлексии
- Много редки: гранд мал конвулсии, абнормна походка, психоза, интракраниална хипертензия, атаксия, усиленни сухожилни рефлексии, хипертония, тремор.

*Нарушения на очите**

- Редки: зрителни нарушения (например диплопия, двойно виждане)
- Много редки: нарушения на цветното зрение

*Сърдечни и съдови нарушения***

- Нечести: тромбоза
- Редки: тахикардия, мигрена, синкоп, вазодилатация (топлинен стрес), хипотония
- Много редки: васкулит (петехии, хеморагични були, папули, крусти)

*Нарушения на ухото и лабиринта**

- Редки: шум в ушите, преходна загуба на слуха (особено във високите честоти)

Нарушения на кръвта и лимфната система

- Нечести: еозинофилия, левкопения.
- Редки: анемия, гранулоцитопения, левкоцитоза, нарушено протромбиново време, тромбоцитопения, тромбоцитоза.
- Много редки: хемолитична анемия, петехии (локални подкожни кръвоизливи), апластична анемия (животозастрашаваща), агранулоцитоза, костно-мозъчна депресия (животозастрашаваща).



*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**

- Нечести: ставни болки
- Редки: миалгия, ставни отоци
- Много редки: тендинит (особено на Ахилесовото сухожилие), частична или пълна руптура на сухожилие (особено на Ахилесовото сухожилие), влошаване на миастения гравис

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

- Чести: обрив
- Нечести: силен сърбеж, макулопапуларен обрив.
- Редки: фотосенсибилизация
- Много редки: петехии, еритема мултиформе (минор), еритема нодозум, синдром на Стивънс Джонсън, токсична епидермална некролиза (синдром на Лийл), персистиращи кожни ерупции.
- С неизвестна честота: ЛРЕСС (Лекарствена Реакция с Еозинофилия и Системни Симптоми).

Нарушения на сетивните органи

- Нечести: нарушения на вкуса
- Редки: загуба на вкуса.
- Много редки: олфакторна дисфункция, загуба на обоняние (обикновено обратима след спиране на лечението)

Свръхчувствителност

- Редки: алергични реакции, лекарствена треска, анафилактоидни реакции.
- Много редки: шок (анафилактичен, животозастрашаващ), сърбящ обрив, симптоми, подобни на тези при серумна болест.

Нарушения на ендокринната система

- С неизвестна честота: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).

Нарушения на метаболизма и храненето

- Нечести: повишени кръвни креатининови нива, повишени кръвни нива на урея и азот.
- Редки: отоци (периферни, лицеви), хипергликемия, хипогликемия.
- Много редки: повишена активност на амилаза/липаза.
- С неизвестна честота: хипогликемична кома (вж. точка 4.4.).

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

- Редки: недостиг на въздух, ларингеален оток.

Нарушения на пикочополовата система

- Редки: остра бъбречна недостатъчност, нарушена бъбречна функция, вагинална монилиаза, хематурия, кристалурия, интерстициален нефрит.

*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

- Нечести: коремна болка, микози, астения (общо усещане за слабост, умора), реакции на мястото на инжекцията (напр. оток, реакции на свръхчувствителност, болка).
- Редки: болка в крайниците, болка в гърба, гръдна болка.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по-често при подгрупа пациенти, получаващи ципрофлоксацин интравенозно или като последваща терапия (интравенозно след перорално приложение):

- Чести: повръщане, преходно повишение на трансаминазите, обрив.
- Нечести: тромбоцитопения, тромбоцитоза, объркване, дезориентация, халюцинации, парестезии, епилепсия, световъртеж, нарушения на зрението, загуба на слуха, тахикардия, вазодилатация, хипотония, преходно нарушение на чернодробната функция, жълтеница, бъбречна недостатъчност, отоци.



- Редки: апластична анемия, костно-мозъчна депресия, анафилактичен шок, психози, мигрена, нарушения на вкуса, шум в ушите, васкулит, панкреатит, чернодробна некроза, петехии, руптура на сухожилия.

* Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органи класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии, депресия, умора, нарушение на паметта, нарушения на съня 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 фатален изход) и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (вж. точка 4.4.).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани 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 чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Ограничена информация е налична за предозиране на ципрофлоксацин при интравенозна инфузия при хора. В случай на предозиране пациентът трябва да се мониторира и да се приложат симптоматични мерки. Само малка част от ципрофлоксацин (по-малко от 10%) се елиминират чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: хинолонови антибактериални средства за системна употреба, флуорохинолони
ATC code: J01M A02

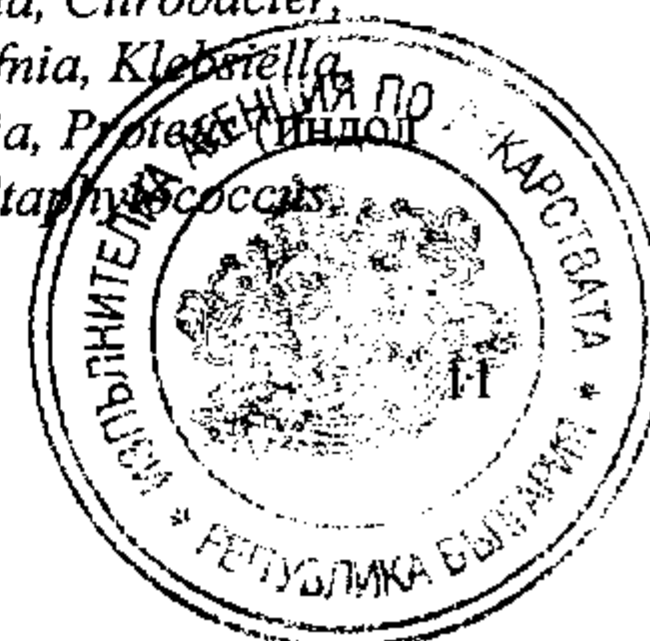
Ципрофлоксацин е широкоспектърен химиотерапевтичен агент от групата на флуорираните хинолони.

Механизмът на действие на флуорохинолоните води до потискане на ДНК-гиразата (тип II топоизомераза) и топоизомераза IV.

Потискайки тези ензими, хинолоните нарушават ДНК синтезата и предизвикват клетъчна смърт. Ципрофлоксацин има бактерицидно действие по време на лаг и стационарната фаза на бактериален растеж.

Базирайки се на *in-vitro* проучвания е потвърдена чувствителност към ципрофлоксацин за следните микроорганизми:

Acinetobacter, Aeromonas, Bacillus anthracis, Brucella, Campylobacter, Chlamydia, Citrobacter, Corynebacterium, Edwardsiella, Enterobacter, Escherichia coli, Haemophilus, Hafnia, Klebsiella, Legionella, Listeria, Morganella, Moraxella, Pasteurella, Plesiomonas, Providencia, Proteus (индол-позитивни и негативни щамове), *Pseudomonas, Salmonella, Serratia, Shigella, Staphylococcus, Vibrio, Yersinia*.



Бактериални щамове с променяща се степен на чувствителност към ципрофлоксацин: *Alcaligenes*, *Enterococcus faecalis*, *Flavobacterium*, *Gardnerella*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Neisseria*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*.

Щамове с вродена резистентност:

Enterococcus faecium, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*.

С някои изключения анаеробните бактерии са умерено чувствителни (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) или нечувствителни (*Bacteroides*) към ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин не е ефективен срещу *Treponema pallidum*.

Степента на резистентност показвана от определени микроорганизми може да варира съобразно географската локализация и времето на изолация. Следователно е необходимо да се взема под внимание местната информация за резистентност, особено когато се лекуват тежки инфекции. Информацията в този раздел дава само приблизително ръководство за възможностите кога микроорганизмите ще бъдат чувствителни към ципрофлоксацин или не.

Развитието на резистентност към ципрофлоксацин е бавен и многостъпален процес.

Плазмид-свързана резистентност не е наблюдавана. От клинично значение е, че плазмид-съдържащите бактерии са напълно чувствителни към ципрофлоксацин. Няма кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и бета-лактами, аминогликозиди, тетрациклини, макролиди, полипептиди, сулфонамиди, триметоприм или нитрофуран деривати. Все пак кръстосана резистентност понякога е наблюдавана при бактерии при групата на гиразните инхибитори. Въпреки това ципрофлоксацин понякога е ефективен срещу бактерии, резистентни на други гиразни инхибитори.

Поради химичната си структура ципрофлоксацин е ефективен срещу бактерии, продуциращи бета-лактамаза.

In-vitro приложението на комбинацията от ципрофлоксацин с бета-лактами и аминогликозиди води до адитивни или неутрални ефекти. Синергично действие е релативно рядко, а антагонистични реакции са много редки. Ципрофлоксацин може да се използва в комбинирана терапия с други антибактериални агенти при лечение на инфекции, причинени от:

- *Pseudomonas*: с азлоцилин, цефтазидим
- *Streptococcus*: с азлоцилин, мезлоцилин и други ефективни бета-лактамни антибиотици
- *Staphylococcus*: с бета-лактамни антибиотици, особено пеницилини, изоксазолини и ванкомицин.
- анаероби: с клиндамицин, метронидазол.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Фармакокинетиката на интравенозния ципрофлоксацин може да се опише като трикомпонентен отворен фармакокинетичен модел с абсорбция от първи порядък. Фармакокинетиката на ципрофлоксацин е линейна до дози от порядъка на 200 до 400 mg приложени венозно. 60-минутна интравенозна инфузия на 200 mg ципрофлоксацин или перорален прием на 250 mg ципрофлоксацин (и двата приемани на интервал от 12 часа) образуват еквивалентна площ под кривата на серумната концентрация (AUC). След 60-минутна интравенозна инфузия на 400 mg ципрофлоксацин на 12 часа AUC стойностите са подобни на тези след приложение на 500 mg орална доза на 12 часа. 60-минутна интравенозна инфузия на 400 mg ципрофлоксацин на 8 часа е еквивалентна на AUC при 750 mg орална доза, давана на 12 часа.



Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с плазмените протеини е 20-30%. Той се намира в плазмата предимно в нейонизирана форма и има обем на разпределение от 2-3 l/kg телесно тегло. Ципрофлав достига високи концентрации в повечето тъкани и телесни течности, където общите концентрации надвишават тези в серума.

Метаболизъм

Идентифицирани са 4 метаболита на ципрофлоксацин: десетиленципрофлоксацин, сулфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин и формилципрофлоксацин. Всички те имат частична, но сигнификантно ниска антибактериална активност. Метаболитите се екскретират с урината (9,5% от приложената доза) и чрез фецеса (2,6%).

Елиминиране

Ципрофлоксацин се отделя предимно непроменен както чрез бъбреците така и в по-малка степен екстраренално. След интравенозна инфузия 61,5% от дозата се намира в урината и 15,2% във фецеса. Общият клирънс е между 0,48-0,60 l/h/kg, с бъбречен клирънс между 0,18-0,30 l/h/kg. Извънбъбречния клирънс на ципрофлоксацин се дължи главно на активна трансинтестинална секреция, както и на метаболизация. 1% от дозата се отделя чрез жлъчката. Ципрофликсацин се намира в жлъчката във високи концентрации. Ципрофлоксацин преминава плацентарната бариера и прониква в майчиното мляко.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няколко проучвания *in vitro* и *in vivo* върху карциногенеза и тератогенеза са свързани с ципрофлоксацин. Две от осем *in vitro* проучвания дават позитивни резултати: *Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay* и *Rat Hepatocyte Primary Culture DNA Repair Assay (USD)*. Въпреки това, негативни резултати при четирите *in vivo* проучвания. Все пак ципрофлоксацин няма сигнификантен мутагенен потенциал, както е потвърдено при дългогодишни проучвания върху мишки и плъхове.

При дългосрочно две годишно проучване върху мишки и плъхове не е установен карциногенен потенциал или индукция на тумори. Ципрофлоксацин също не повлиява фертилността, вътреутробното развитие и постнаталното развитие при млади плъхове.

Няма данни за ембриотоксично или тератогенно действие на ципрофлоксацин.

Не са установени ефекти върху перинаталното и постнаталното развитие при животни.

Хистологични изследвания не показват белези на увреждане на хрущяла.

Изследвания върху животни, както със старите гиразни инхибитори (налидиксова киселина), така и с по-новите (норфлоксацин) показват, че тези субстанции предизвикват характерни увреждания на бъбреците, очите и ставния хрущял у незрели животни.

Кристализацията, наблюдавана при проучвания върху животни се проявява при рН условия по-ниски от тези при човека. В сравнение с бързата инфузия, рискът от преципитация на кристали е по-нисък при бавна инфузия. Забелязано е, че преципитацията на кристали в реналните тубули не води незабавно и автоматично до бъбречно увреждане. При проучванията върху животни, бъбречно увреждане се наблюдава само след осем дози с кореспондиращи високи нива на кристалурия. Бъбречно увреждане без наличие на кристалурия не е наблюдавано. Следователно бъбречното увреждане, наблюдавано при проучванията върху животни, трябва да се разглежда като типична вторична възпалителна реакция тип чуждо тяло, дължаща се на преципитация на кристален комплекс от ципрофлоксацин, магнезий и протеин.

Както и другите хинолони ципрофлоксацин предизвиква увреждане на големите носещи стави при животни в период на растеж. Степента на ставното увреждане варира според възрастта, вида и дозата; увреждането може да се намали като се отбременят ставите. Проучвания върху зрели животни (плъх, куче) не показват данни за увреждания на хрущялите, дължащи се на ципрофлоксацин.

Проучвания върху токсичността показват, че ципрофлоксацин не е свързан с риск от индукция на катаракта. Също така ципрофлоксацин не влияе върху морфологичната структура на ретината и резултатите от електроретинографията.



6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Млечна киселина

Хлороводородна киселина 10% (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лекарственият продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Освен ако не е потвърдена съвместимостта с други разтвори/лекарства, инфузионният разтвор трябва винаги да се прилага отделно. Видимите признаци на несъвместимост са напр. утаяване, помътняване и промяна на цвета.

Несъвместимост се появява при всички инфузионни разтвори/лекарства, които са физически или химически нестабилни при pH на разтворите (напр. пеницилини, хепаринови разтвори), особено в комбинация с разтвори, коригирани до алкално pH (pH на разтворите на ципрофлоксацин: 3,0-4,5).

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C. Да се пази от светлина. Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

10 ампули по 10 ml.

Безцветни стъклени ампули в PVC контейнер, поставени в картонена кутия.

5 флакона по 20 ml или 10 флакона по 20 ml в картонена кутия.

Безцветни стъклени флакони с гумена запушалка и алуминиева капачка, поставени в картонена кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е концентриран разтвор за инфузия. Преди приложение продуктът трябва да бъде разтворен и приложен чрез интравенозна инфузия.

За разтварянето на продукта се използва 0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% глюкозен разтвор.

Подходящата доза от този лекарствен продукт трябва да бъде разтворена така, че всеки 10 ml от концентрата за инфузия да бъде разтворен в обем не по-малък от 50 ml (получената концентрация не трябва да е по-ниска от 1 mg/ml). Разтворът се прилага чрез бавна интравенозна инфузия за период от 60 минути, директно след разтварянето. Бавната инфузия в голяма вена намалява дискомфорта на пациента и редуцира риска от венозно дразнене.

Тъй като продуктът е чувствителен на светлина, флаконите трябва да се изваждат от кутията непосредствено преди употреба. Няколко дни експозиция на дневна светлина могат да компрометират ефикасността на продукта.



Преципитация може да се наблюдава при съхранение при ниски температури. Поради това не се препоръчва съхранението на продукта в хладилник.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Полша

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20060130

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

20.03.2006/11.11.2011

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

