

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксан 500 mg филмирани таблетки
Ciprofloxan 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg ципрофлоксацин (ciprofloxacin) като ципрофлоксацинов хидрохлорид.

За пълния списък на помощните вещества, вижте т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бяла до почти бяла, продълговата, двойно-изпъкнала филмирана таблетка с делителна черта от едната страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Ципрофлоксан е предназначен 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, като трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

Възрастни

- Инфекции на дихателните пътища с Грам-отрицателни бактерии:
 - обостряне на хронична обструктивна белодробна болест. При обостряне на хронична обструктивна белодробна болест Ципрофлоксан трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции;
 - бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазна болест;
 - пневмония.
- Хроничен супуративен отит на средното ухо.
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинен от Грам-отрицателни бактерии.
- Инфекции на пикочните пътища:
 - неусложнен остър цистит. При неусложнен остър цистит Ципрофлоксан трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции;
 - остър пиелонефрит;
 - усложнени инфекции на пикочните пътища;
 - бактериален простатит.
- Инфекции на гениталния тракт:
 - гонококов уретрит и цервицит, причинен от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*;
 - орхоепидидимит, вкл. случаи, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*;
 - тазова възпалителна болест, вкл. случаи, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*.

НАЦИОНАЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20250170
Разрешение №	28-04-2025
ВГ/МА/МР -	68689
Одобрение №	



- 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 се използва при лечението на неутропенични пациенти с треска, за която се предполага, че е причинена от бактериална инфекция.

Деца и юноши

- Бронхо-пулмонални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*, при пациенти с кистозна фиброза;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит;
- Остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест, включително бронхит;
- 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 се започва 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).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата 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.

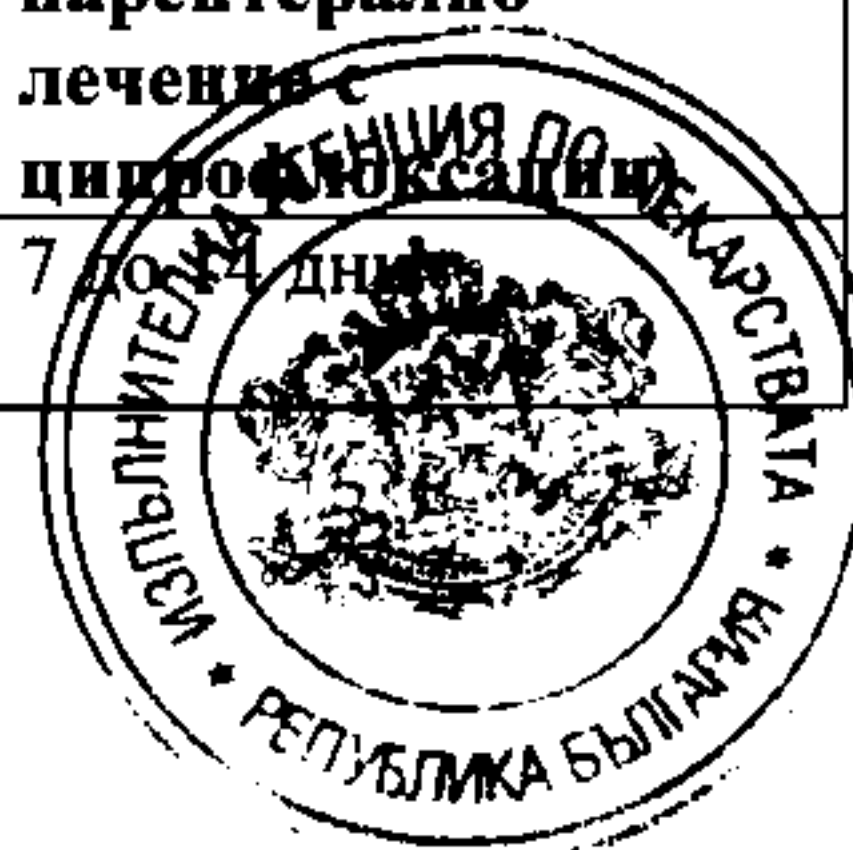
Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването, от клиничното протичане и бактериологичното развитие.

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. тазова възпалителна болест, 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

Показание	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Инфекции на долните дихателни пътища	500 mg два пъти дневно до 750 mg два	7 до 14 дни



		пъти дневно	
Инфекции на горните дихателни пътища	Остра екзацербация на хроничен синусит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
	Хроничен супуративен отит 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	
	Усложнен цистит, остър пиелонефрит	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 някои особени случаи (напр. абсцеси)
	Бактериален простатит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	2 - 4 седмици (остър) до 4 - 6 седмици (хроничен)
Инфекции на гениталния тракт	Гонококов уретрит и цервицит, причинен от чувствителни към ципрофлоксацин <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Орхиепидидимит и тазова възпалителна болест, вкл. случаи, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Най-малко 14 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интраабдоминални инфекции	Диария, причинен от бактерии, вкл. <i>Shigella spp.</i> Различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците	500 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифоидна 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, причинени от Грам-отрицателни бактерии		500 mg два пъти дневно до 750 mg два	7 до 14 дни



	пъти дневно	
Инфекции на костите и ставите	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Максимално 3 месеца
Неутропенични пациенти с треска, за която се предполага, че е причинена от бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да се комбинира с други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство.	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропения
Профилактика на инвазивни инфекции с <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
Инхалаторен антракс – за постекспозиционна профилактика, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато това е клинично показано. 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

Показание	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (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 постекспозиционна профилактика, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато това 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, до 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 to 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 функции.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат без да се дъвчат и с достатъчно количество течност. Те могат да се приемат независимо от храненето. Таблетките ципрофлоксацин може да се приемат по време на хранения, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Обаче, таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат едновременно с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали напитки (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 (напр. при пациенти на парентерално хранене) се препоръчва лечението да започне с интравенозен ципрофлоксацин, докато е възможно преминаването към перорално приложение.

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 и 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 активното вещество, към други хинолони или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Едновременно приложение 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 и смесени 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 (вкл. *Streptococcus pneumoniae*)

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

Инфекции на гениталния тракт

Гонококов уретрит, цервицит, орхоепидидимит и тазова възпалителна болест могат да се причинят от изолати на резистентни на флуорохинолон *Neisseria gonorrhoeae*.

По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гонококов уретрит или цервицит, само ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*. При орхоепидидимит и тазова възпалителна болест емпиричен ципрофлоксацин може да се има предвид в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрение след 3-дневно 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 предменопауза, да е свързана с по-ниска ефикасност, отколкото при по-голяма продължителност на лечението. Това също трябва да се вземе предвид, тъй като има отношение към увеличаващото се ниво на резистентност на *Escherichia coli* към флуорохинолони.

Интра-абдоминални инфекции

Има ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечението на постхирургични интра-абдоминални инфекции.

Диария на пътешествениците

При избора на ципрофлоксацин трябва да се има предвид информацията за резистентност 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.

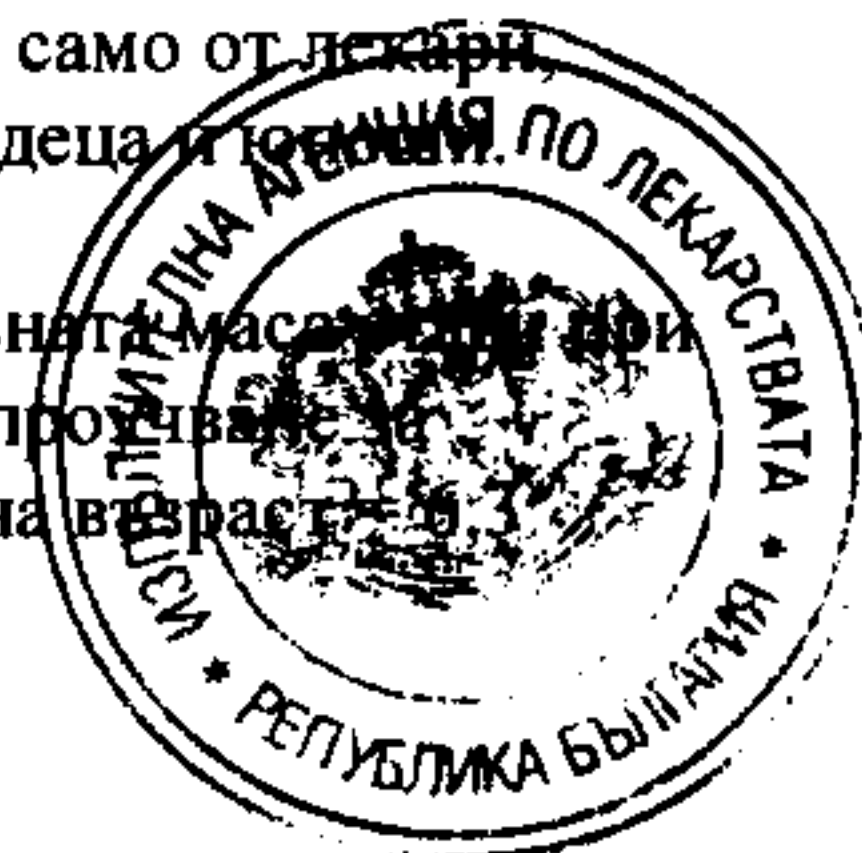
Инхалаторен антракс

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 започва само от лекари, които имат опит с лечение на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Установено е, че ципрофлоксацин причинява артропатия на носещите телесната маса при незрели животни. Данните за безопасност от рандомизирано двойно-сляпо проучване за приложението на ципрофлоксацин при деца (ципрофлоксацин: n=335, средна възраст 6



години; контролна група: n=349, средна възраст = 6,2 години; възрастов диапазон = 1 до 17 години) показват честота на подозирана артропатия, свързана с лекарството (установена от клинични признаци и симптоми, свързани със ставите) до ден +42 от 7,2% и 4,6%.

Съответно, честотата на артропатия, свързана с лекарството, след едногодишно проследяване е била 9,0% и 5,7%. Увеличаването на предполагаемите случаи на свързана с лекарството артропатия с течение на времето не е статистически значимо между двете групи. Лечението трябва да започне само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, поради възможността от поява на нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани (вж. точка 4.8).

Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза

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

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

Лечение с ципрофлоксацин при инфекции на пикочните пътища трябва да се обмисли, когато не може да се приложи друго лечение, и то 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 внимателна оценка 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 специфични тежки инфекции, различни от отбелязаните по-горе, не е оценено в клинични проучвания и 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 такива реакции, 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 руптури на сухожилия

По правило ципрофлоксацин не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за заболяване/нарушение на сухожилията, свързано с лечение с хинолони. Въпреки това, в много редки случаи, след микробиологично документиране на причинителя и оценка на съотношението полза/риск, ципрофлоксацин може да бъде предписан на тези пациенти за лечение на определени тежки инфекции, особено в случай на неуспех на стандартната терапия или бактериална резистентност, когато микробиологичните данни могат да оправдаят употребата на ципрофлоксацин.

Тендинит и разкъсване на сухожилие (по-специално ахилесово сухожилие, но не само до него), понякога двустранно, може да се получи още в рамките на първите дни от започване на лечението с хинолони и флуорохинолони като има съобщения за такива нежелани



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, при пациенти 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 може да се обострят (вж. точка 4.8).

Аневризма и дисекация на аортата и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация 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 (вкл. с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Поради това 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, гигантоклетъчен 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.

Зрителни нарушения

Ако зрението бъде увредено или възникнат някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се проведе консултация с очен специалист.

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 UV облъчване по време на лечението (вж. точка 4.8).

Гърчове

Известно е, че ципрофлоксацин, както и други хинолони, провокира гърчове или понижаване прага за поява на гърчове. Съобщава се за случаи на епилептичен статус. Ципрофлоксацин



трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които евентуално са предразположени към гърчове. При поява на гърчове лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

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).

Психични реакции

Възможна е появата на психични реакции дори след първо прилагане на ципрофлоксацин. В редки случаи е възможно депресията или психозата да прогресират до суицидни намерения/мисли, прерастващи в опити за самоубийство или извършване на самоубийство. Ако се появят депресия, психотични реакции, мисли и поведение, свързани със самоубийство, лечението с ципрофлоксацин трябва да се преустанови.

Сърдечни нарушения

Необходимо е повишено внимание, когато флуорохинолони, включително ципрофлоксацин се прилагат при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

- синдром на вроден удължен QT интервал;
- едновременно приложение на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. 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 спрямо лекарства, удължаващи QT интервала. Поради това е необходимо повишено внимание, когато при тези популации се прилагат флуорохинолони, включително ципрофлоксацин. (вж. точки 4.2 *Пациенти в старческа възраст*, 4.5, 4.8 и 4.9).

Дисгликемия

Както при всички хинолони, са съобщавани нарушения в кръвната захар, включващи както хипогликемия така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при пациенти с диабет, приемащи съпътстващо лечение с перорални хипогликемични средства (напр. глибенкламид) или с инсулин. Съобщавани са случаи на хипогликемична кома. При пациенти с диабет се препоръчва внимателно проследяване на кръвната захар.

Стомашно-чревни нарушения

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

Нарушения на бъбреците и пикочната 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 алкализирание на урината.

Увредена бъбречна функция



Тъй като ципрофлоксацин се екскретира непроменен чрез бъбреците, дозата му трябва да бъде коригирана при пациенти с увредена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне увеличаване на нежеланите лекарствени реакции, поради кумулиране на ципрофлоксацин.

Хепатобилиарни нарушения

Съобщавани са случаи на чернодробна некроза и животозастрашаваща чернодробна недостатъчност при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Лечението трябва да бъде преустановено при поява на каквито и да било признаци и симптоми на чернодробно заболяване, като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем.

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 хемолитични реакции трябва да се мониторира.

Резистентност

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

Цитохром P450

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

Метотрексат

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

Промени в лабораторните изследвания

Активността *in vitro* на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до фалшиво отрицателни резултати при бактериологичната диагноза на туберкулоза в проби на пациенти, които в момента приемат ципрофлоксацин.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарствени продукти върху ципрофлоксацин:

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Ципрофлоксацин, подобно на други флуорохинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмични средства от клас IA и III, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Образуване на хелатни комплекси

Едновременното приложение на ципрофлоксацин (перорално) и поливалентни катионни съдържащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо, фосфат-свързващи полимери (напр. севеламер или лантанов карбонат), сукралфат и др.)



антиациди, силно буферирани лекарства (напр. диданозин таблетки), които съдържат магнезий, алуминий или калций, намаляват абсорбцията на ципрофлоксацин.

По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага 1-2 часа преди или поне 4 часа след тези продукти. Това ограничение не важи за антиацидни средства, принадлежащи към класа на H₂-рецепторните блокери.

Храна и млечни продукти

Калцийт, съдържащ се в нормалните храни, не повлиява значимо абсорбцията на ципрофлоксацин (перорален). Необходимо е да се избягва едновременното приложение само на млечни продукти или обогатени с минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен с калций портокалов сок) заедно с ципрофлоксацин, тъй като абсорбцията на ципрофлоксацин може да бъде намалена.

Пробенецид

Пробенецид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременно приложение на пробенецид и ципрофлоксацин води до повишаване на серумната концентрация на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускорява абсорбцията на ципрофлоксацин (перорален), което води до по-кратко време за достигане на максимални плазмени концентрации. Не се наблюдава ефект върху бионаличността на ципрофлоксацин.

Омепразол

Едновременното приложение на ципрофлоксацин и лекарствени продукти, съдържащи омепразол, води до леко намаляване на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

Тизанидин не трябва да се прилага заедно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). В едно клинично проучване със здрави индивиди е наблюдавано повишаване на серумната концентрация на тизанидин (увеличение на C_{max}: 7 пъти, диапазон: 4 до 21 пъти; увеличение на AUC: 10 пъти, диапазон: 6 до 24 пъти), когато се прилага едновременно с ципрофлоксацин. Повишената серумна концентрация на тизанидин е свързана с потенциран хипотензивен и седативен ефект.

Метотрексат

Бъбречният тубулен транспорт на метотрексат може да бъде инхибиран при едновременното приложение на ципрофлоксацин, което потенциално води до повишени плазмени нива на метотрексат и повишен риск от токсични реакции, свързани с метотрексат. Едновременната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Теофилин

Едновременното приложение на ципрофлоксацин и теофилин може да причини нежелано повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до нежелани реакции, предизвикани от теофилин, които в редки случаи могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. При едновременната употреба трябва да се проверяват серумните концентрации на теофилин и дозата на теофилин да се намали, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни

При едновременно приложение на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) се съобщава за повишени серумни концентрации на тези ксантинови производни.

Фенитоин



Едновременното приложение на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишени или намалени серумни нива на фенитоин, поради което се препоръчва проследяване на лекарствените нива.

Циклоспорин

Наблюдавано е преходно повишаване на концентрацията на серумен креатинин, когато ципрофлоксацин и циклоспорин-съдържащи лекарствени продукти се прилагат едновременно. Поради това е необходимо често (два пъти седмично) да се контролират серумните концентрации на креатинин при тези пациенти.

Витамин К антагонисти

Едновременното приложение на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Рискът може да варира в зависимост от основното заболяване, възрастта и общото състояние на пациента, така че приносът на ципрофлоксацин за повишаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се оцени. INR трябва да се проследява често по време на и малко след едновременното приложение на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон 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 налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Ропинирол

В клинично проучване е установено, че едновременната употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензим CYP450 1A2, води до повишаване на C_{max} и AUC на ропинирол съответно с 60% и 84%. Препоръчва се проследяване на свързаните с ропинирол нежелани реакции и съответно адаптиране на дозата по време на и скоро след едновременното приложение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Лидокаин

При здрави индивиди е доказано, че едновременната употреба на лекарствени продукти, съдържащи лидокаин, с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, намалява клирънса на интравенозния лидокаин с 22%. Въпреки че лечението с лидокаин се понася добре, възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, свързано със странични ефекти, може да възникне при едновременно приложение.

Клозапин

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

Силденафил

C_{max} и AUC на силденафил се увеличават приблизително два пъти при здрави индивиди след перорална доза от 50 mg, приложена едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. Поради това трябва да се внимава при предписване на ципрофлоксацин едновременно със силденафил, като се вземат предвид възможните рискове и ползи.

Агомелатин

В клинични проучвания е доказано, че флувоксамин, като силен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, значително инхибира метаболизма на агомелатин, което води до възможно увеличение на експозицията на агомелатин. Въпреки че няма налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2, подобни



ефекти могат да се очакват при едновременно им приложение (вж. "Цитохром Р450" в точка 4.4).

Золпидем

Едновременното приложение на ципрофлоксацин може да повиши кръвните нива на золпидем, едновременна употреба не се препоръчва.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни за прилагане на ципрофлоксацин при бременни жени не показват малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При ювенилни и пренатални животни, изложени на хинолони, са наблюдавани ефекти върху незрелия хрущял, поради което не може да се изключи възможността лекарството да причини увреждане на ставния хрущял в човешкия незрял организъм/фетус (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на ципрофлоксацин по време на бременност.

Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в кърмата. Поради потенциалния риск от ставни увреждания, 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. Поради тази причина способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

НЛР, получени от клинични проучвания и постмаркетингово наблюдение с ципрофлоксацин (перорална, интравенозна и секвенциална терапия), подредени по категории на честота, са изброени по-долу. Анализът на честотата взема предвид данните от перорално и интравенозно приложение на ципрофлоксацин.

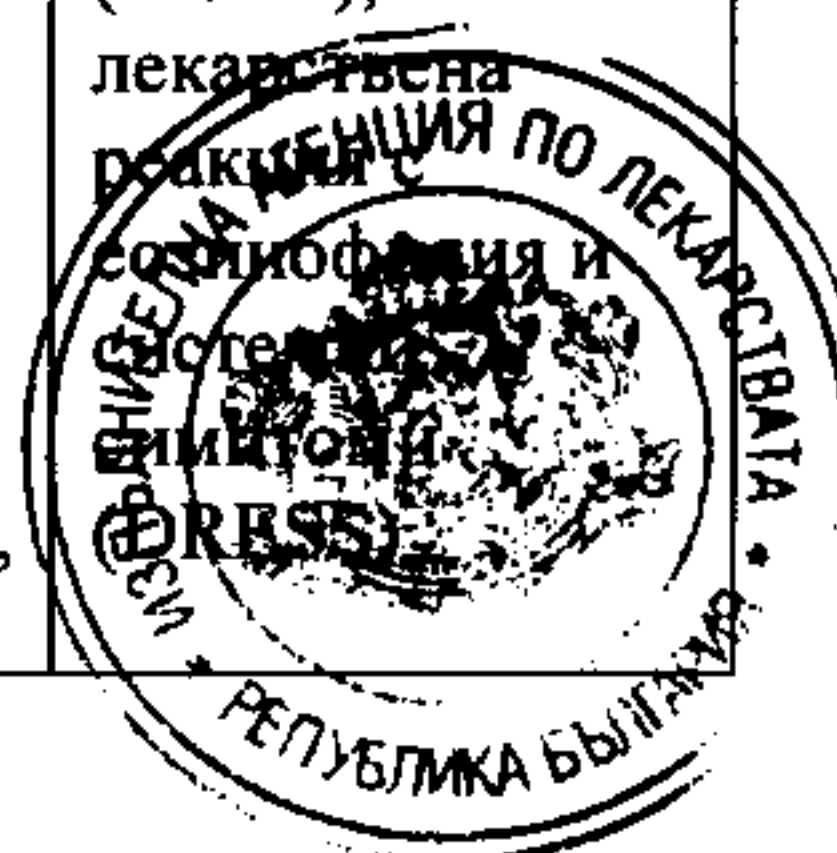
Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до <1/10)	Нечести ($\geq 1/1\,000$ до <1/100)	Редки ($\geq 1/10\,000$ до <1/1\,000)	Много редки <1/10\,000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Мико- тични супер- инфекции			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозино- филия	Левкопения, анемия, неутропения, левкоцитоза, тромбоцито- пения, тромбо- цитемия	Хемолитична анемия, агрануло- цитоза, панцитопения (живото- заstrашаваща), потискане на костния мозък	Панцитопения, агранулоцитоза, хемолитична анемия



				(живото-заstrашаващо)	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция, алергичен оток/ангио-едем	Анафилактична реакция, анафилактичен шок (живото-заstrашаващо) (вж. точка 4.4) Реакции, подобни на 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 хипер-активност/възбуда	Обърканост и дезориентация, реакция на тревожност, абнормни сънища, депресия (потенциално прерастваща в суицидни идеи/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4), халюцинации	Психотични реакции (потенциално прерастващи в суицидни идеи/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4)	Мания, вкл. хипомания
Нарушения на нервната система*		Главоболие, замаяност, нарушение на съня, вкусови нарушения	Пар- и дизестезия, хипоестезия, тремор, припадъци (вкл. епилептичен статус вж. точка 4.4), световъртеж	Мигрена, нарушена координация, нарушение на походката, нарушения на обонятелния нерв, интракраниална хипертония и мозъчен псевдотумор	Периферна невропатия и полиневропатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите*			Зрителни нарушения (напр. диплопия)	Нарушено цветоусещане	



Нарушения на ухото и лабиринта*			Тинитус, загуба на слуха/ нарушение на слух		
Сърдечни нарушения**			Тахикардия		Камерна аритмия, torsades de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT), удължен QT в електрокардиограмата (вж. точки 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-чревни и коремни болки, диспепсия, метеоризъм	Колит, свързан с антибиотици (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения	чернодробни ензими (ALAT, ASAT, алкална фосфатаза, GGT)	Повишени трансаминази, повишен билирубин в кръвта	Чернодробно увреждане, холестатична жълтеница, хепатит	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан ^b		Обрив, сърбеж, уртикария	Реакции на фото-чувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии, еритема мултиформе, еритема нодозум, синдром на Stevens-Johnson (потенциално животозастрашаващ), токсична	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRSS)



				епидермална некролиза (потенциално живото-застрашаваща)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Мускулно-скелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите), артралгия	Миалгия, артрит, повишен мускулен тонус и крампи	Мускулна слабост, тендинит, руптура на сухожилие (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), тубуло-интерстициален нефрит)		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения, треска	Оток, изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена амилаза		Повишаване на 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-органи класове и сетива (вкл. 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 (вкл. с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Честотата на артропатия (артралгия, артрит), спомената по-горе, се отнася до данни, получени при проучвания с възрастни. Съобщава се, че артропатията се среща често при деца (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.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

Има съобщение за предозиране с 12 g, което е довело до леки симптоми на токсичност. При остро предозиране с 16 g е съобщено, че е довело до остра бъбречна недостатъчност. Симптомите при предозиране включват: замаяност, тремор, главоболие, умора, гърчове, халюцинации, обърканост, коремен дискомфорт, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Съобщава се за обратима бъбречна токсичност.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се предприеме ЕКГ мониториране, поради възможността за удължаване на QT интервала.

Освен рутинните спешни мерки, напр. изпразване на стомашното съдържимо, последвано от медицински въглен, се препоръчва проследяване на бъбречната функция, включително рН на урината и подкисляване, ако е необходимо, за предотвратяване на кристалурия. Пациентите трябва да се поддържат добре хидратирани.

Антиацидите, съдържащи калций или магнезий, теоретично могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране.

Само малко количество ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолони

АТС код: J01MA02

Механизъм на действие

Като флуорохинолонов антибактериален агент, бактерицидното действие на ципрофлоксацин е резултат от инхибирането както на топоизомераза тип II (ДНК-гираза), така и на топоизомераза IV, необходими за репликация, транскрипция, възстановяване и рекомбинация на бактериалната ДНК.

Взаимоотношение фармакокинетика/ фармакодинамика

Ефикасността зависи главно 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.

Механизъм на резистентност

In vitro резистентност към ципрофлоксацин се придобива чрез поетапен процес, който включва мутации в таргетните места и на двете топоизомеразы тип II, ДНК гиразата и топоизомеразата IV. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони, като резултат от



променлива. Единичните мутации може 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 активното вещество могат да имат различен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, което зависи от физикохимичните свойства на различните активни вещества в този клас и афинитета на транспортните системи за всяко отделно активно вещество. Всички *in vitro* механизми на резистентност обикновено се наблюдават при клинични изолати.

Механизмите на резистентност, които инактивират други антибиотици, като инфилтрационни бариери (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс, могат да повлияят на чувствителността към ципрофлоксацин.

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

Спектър на антибактериална активност

Следните гранични стойности разделят чувствителните щамове от интермедиерно чувствителните и резистентните щамове:

Препоръки на EUCAST:

Микроорганизми	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i> spp.	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i> spp.	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 0,5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,03 \text{ mg/L}$	$R > 0,06 \text{ mg/L}$
Гранични стойности, които не са свързани с определен вид*	$S \leq 0,5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

¹ - *Staphylococcus* spp. - граничните стойности за ципрофлоксацин са свързани с терапия във високи дози.

* Граничните стойности, които не са свързани с определен вид, са определени главно на базата на данни за PK/PD и не зависят от разпределенията на MIC за отделните видове. Те са предназначени само за видове, на които не е определена специфична за вида гранична точка, а не за тези видове, при които не се препоръчва тестване за чувствителност.

Преобладаващата резистентност може да варира географски и във времето за определени видове, поради което е желателно да се търси информация за локалната резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертна консултация, когато местната преобладаваща резистентност е такава, че приложението на средството поне при някои видове инфекции, е под въпрос.

Групиране на релативните микроорганизми в зависимост от чувствителността им към ципрофлоксацин (за *Streptococcus species* вж. точка 4.4)

Обичайно чувствителни видове

Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Bacillus anthracis

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Aeromonas spp.



Brucella spp.
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
Haemophilus influenzae *
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis *
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp. *
Shigella spp. *
Vibrio spp.
Yersinia pestis

Анаеробни микроорганизми

Mobiluncus

Други

Chlamydia trachomatis (\$)
Chlamydia pneumoniae (\$)
Mycoplasma hominis (\$)
Mycoplasma pneumoniae (\$)

Видове, при които придобитата резистентност може да се окаже проблем

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis (\$)
Staphylococcus spp. *(2)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter baumannii⁻
Burkholderia cepacia⁻ *
Campylobacter spp. + *
Citrobacter freundii *
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae *
Escherichia coli *
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae *
Morganella morganii *
Neisseria gonorrhoeae *
Proteus mirabilis *
Proteus vulgaris *
Providencia spp.
Pseudomonas aeruginosa *
Pseudomonas fluorescens
Serratia marcescens *

Анаеробни микроорганизми

Peptostreptococcus spp.
Propionibacterium acnes

Микроорганизми с вътрешно присъща резистентност

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Actinomyces
Enterococcus faecium



Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни микроорганизми

С изключение на описаните по-горе

Други

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

- * Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при одобрените клинични показания.
- + Ниво на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни от ЕС.
- (\$) Естествено умерена чувствителност при липса на придобити механизми на резистентност.
- (1) Проведени са проучвания при експериментално предизвикани инфекции при животни, чрез инхалиране на спори на *Bacillus anthracis*; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване на броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчителната употреба при хора се основава предимно на *in vitro* чувствителност и на експериментални данни върху животни, заедно с ограничени данни при хора. Двумесечно лечение при възрастни с перорален ципрофлоксацин, прилаган в доза 500 mg два пъти дневно, се счита за ефективно за предотвратяване на инфекция с антракс при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международни консенсусни документи относно лечението на антракс.
- (2) Метицилин-резистентният *S. aureus* много често показва кръстосана резистентност към флуорохинолони. Честотата на резистентност към метицилин е около 20 до 50% сред всички видове стафилококи и обикновено е по-висока при нозокомиалните изолати.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на единични дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg таблетки ципрофлоксацин, той се абсорбира бързо и екстензивно, основно в тънките черва, достигайки максимални серумни концентрации след 1-2 часа.

Единични дози от 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 приблизително 70 - 80%.

Установено е, че перорална доза от 500 mg, прилагана на всеки 12 часа, води до площ под кривата на серумната концентрация - време (AUC), еквивалентна на тази, получена след интравенозна инфузия на 400 mg ципрофлоксацин, прилаган в продължение на 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 обем на разпределение в стационарно състояние от 2 - 3 L/kg телесно тегло. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани като напр. бял дроб (епителна течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синуси, възпалени лезии (кантаридна мехурна течност) и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум), където общите концентрации надвишават тези, достигнати в плазмата.

Биотрансформация



Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като: дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Метаболитите показват *in vitro* антимикробна активност, но в по-ниска степен в сравнение с изходното вещество.

Известно е, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензимите.

Елиминиране

Ципрофлоксацин се екскретира до голяма степен непроменен както чрез бъбреците, така и в по-малка степен с фекалиите. Серумният елиминационен полуживот при лица с нормална бъбречна функция е приблизително 4 - 7 часа.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	Фецес
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 претърпява както гломерулна филтрация, така и тубулна секреция. Тежко увредената бъбречна функция води до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.

Извънбъбречният клирънс на ципрофлоксацин се дължи главно на активна трансинтестинална секреция и метаболизъм. 1% от дозата се екскретира чрез жлъчния път. Ципрофлоксацин присъства в жлъчката във високи концентрации.

Педиатрични пациенти

Фармакокинетичните данни при педиатрични пациенти са ограничени.

В едно проучване при деца C_{max} и AUC не са зависели от възрастта (над една годишна възраст). Не е наблюдавано забележимо повишаване на C_{max} и AUC след многократно приложение (10 mg/kg три пъти дневно).

При 10 деца с тежък сепсис C_{max} е била 6,1 mg/L (интервал 4,6 - 8,3 mg/L) след едночасова интравенозна инфузия на 10 mg/kg при деца на възраст под 1 година, в сравнение със 7,2 mg/L (интервал 4,7 - 11,8 mg /L) при деца на възраст между 1 и 5 години. Стойностите на AUC са били 17,4 mg*h/L (интервал 11,8 - 32,0 mg*h/L) и 16,5 mg*h/L (интервал 11,0 - 23,8 mg*h/L) в съответните възрастови групи.

Тези стойности са в диапазона, докладван за възрастни при прилагане на терапевтични дози. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с различни инфекции, прогнозираният среден полуживот при деца е приблизително 4 - 5 часа, а бионаличността на пероралната суспензия варира от 50 до 80%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не разкриват особени опасности за хората въз основа на конвенционалните проучвания за токсичност при единична доза, токсичност при многократно прилагане, канцерогенен потенциал или репродуктивна токсичност.

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

Ставна поносимост

Както се съобщава за други гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите стави, носещи тежестта при незрели животни. Степента на увреждане на хрущяла



варира в зависимост от възрастта, вида и дозата; увреждането на ставите може да бъде намалено чрез сваляне на тежестта от ставите. Проучванията при зрели животни (плъхове, кучета) не показват данни за увреждане на хрущялите. В проучване при млади кучета от породата бигъл, ципрофлоксацин е причинил тежки промени в ставите при терапевтични дози след две седмици лечение, които все още се наблюдават след 5 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Силифицирана микрокристална целулоза
Прежелатинирано нишесте
Повидон К 30
Кросповидон тип А
Силициев диоксид
Магнезиев стеарат

Филмово покритие:

Макрогол
Талк
Титанов диоксид
Глицерол монокаприлокапрат
Поливинилов алкохол

6.2. Несъвместимости

Неприложимо.

6.3. Срок на годност

3 (три) години

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя филмирани таблетки в PVC/PVdC/Алуминиев блистер.
По 1 блистер в картонена кутия заедно с листовка.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Антибиотик-Разград АД
бул. "Априлско въстание" № 68, офис 201
7200 Разград, България



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. №:

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Август 2024

