КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20000137/20070069
Разрешение № BG/MA/MP - 72318-9 / 17-09-2026
Одобрение № ...../.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципринол 200 mg/100 ml инфузионен разтвор
Ципринол 400 mg/200 ml инфузионен разтвор

Ciprinol 200 mg/100 ml solution for infusion
Ciprinol 400 mg/200 ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

100 ml от инфузионния разтвор (1 флакон) съдържат 200 mg ципрофлоксацин *(ciprofloxacin)* като ципрофлоксацинов лактат *(ciprofloxacin lactate)*.
200 ml от инфузионния разтвор (1 флакон) съдържат 400 mg ципрофлоксацин *(ciprofloxacin)* като ципрофлоксацинов лактат *(ciprofloxacin lactate)*.
1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2 mg ципрофлоксацин като ципрофлоксацинов лактат.

Помощно вещество с известно действие:

	Ципринол 200 mg/100 ml инфузионен разтвор	Ципринол 400 mg/200 ml инфузионен разтвор
Натрий	351,03 mg	702,07 mg

За пълния списък помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор: бистър, жълто-зелен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ципринол инфузионни разтвори са показани за лечение на следните инфекции (виж точки 4.4 и 5.1). Специално внимание следва да се обърне на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин преди началото на лечението.

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

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, причинени от Грам-отрицателни бактерии
  - екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест
    При обостряне на хронична обструктивна белодробна болест ципрофлоксацин трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
  - инфекция на бронхите и белия дроб при кистозна фиброза или бронхиектазии
  - пневмония
- Хроничен супоративен отит
- Остра екзацербация на хроничен синузит, особено ако той е причинен от грам-отрицателни бактерии

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

- Инфекции на пикочните пътища
  - остър пиелонефрит
  - усложнени инфекции на пикочните пътища
  - бактериален простатит
- Инфекции на половите пътища
  - орхиепидимит, включително случаи, причинени от чувствителни *Neisseria gonorrhoeae*
  - възпаления в малкия таз, включително случаи причинени от чувствителни *Neisseria gonorrhoeae*
- Инфекции на стомашно-чревния тракт (напр. пътническа диария)
- Абдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
- Злокачествен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Вдишване на антракс (профилактика след излагане и лечение).

Ципрофлоксацин може да се прилага в лечението на пациенти с неутропения 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 уринарни инфекции и остър пиелонефрит
- Вдишване на антракс (профилактика след излагане и лечение).

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

Лечението трябва да се започне само от лекари, които имат 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 индикацията, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността към ципрофлоксацин на причинителя (ите) и от състоянието на бъбречната функция на пациента. При деца и юноши дозировката се определя на телесно тегло.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването и от клиничния и бактериологичния курс.

След първоначално интравенозно лечение, лечението може да премине към перорално лечение с таблетки, ако е клинично показано и след преценка на лекаря. IV лечение трябва да бъде последвано от перорално лечение колкото може по скоро.
При тежки случаи, или ако пациентът не е в състояние да взема таблетки (например, пациенти на парентерално хранене), се препоръчва да се започне лечение с интравенозен ципрофлоксацин до преминаване към перорално приложение когато е възможно.

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

Лечението на някои инфекции (напр. възпаление в малкия таз, интраабдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на кости и стави) може да изисква едновременно приложение и на други подходящи антибактериални средства в зависимост от чувствителността на патогенните причинители.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Възрастни

Показание		**Дневна доза в mg**	**Обща продължителност на лечението (възможност за започване на първоначално парентерално лечение с ципрофлоксацин)**
Инфекции на долните дихателни пътища		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горни дихателни пътища	Остра екзацербация на хронични синузити	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Хроничен супоративен отит	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
Уринарни инфекции (вж. точка 4.4)	Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 21 дни, като може да бъде и по-продължително от 21 дни при някои специфични обстоятелства (като напр. абцеси)
	Бактериален простатит	400 mg два пъти дневно (като абцеси)	2 до 4 седмици (остър)
Инфекции на урогениталния тракт	Орхиепидемит и възпаление на малкия таз, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae*	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	поне 14 дни
Стомашно-чревни и интраабдоминални инфекции	Диария причинена от бактериални агенти вкл. *Shigella* spp. различни от *Shigella dysenteriae* тип I и емпирично лечение на тежка пътническа диария	400 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария причинена от *Shigella dysteriae* тип 1	400 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария причинена от *Vibrio cholerae*	400 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифоидна треска	400 mg два пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	5 до 14 дни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Инфекции на кожа и меки тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на кости и стави	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Максимум до 3 месеца
Пациенти с неутропения с треска, за която се предполага, че е причинена от бактериална инфекция Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с подходящ(и) антибактериални средства съгласно официалните препоръки.	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията.
Вдишване на антракс, профилактика след експозиция и последващо лечение за хора, които могат да бъдат на перорално лечение когато е клинично уместно. Приемането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията.	400 mg два пъти дневно	60 дни от потвърждението за експозиция с *Bacillus anthracis*

Педиатрична популация

Показания	**Дневна доза в mg**	**Обща продължителност на лечението (възможност за започване на първоначално парентерално лечение с ципрофлоксацин)**
Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза	10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	10 до 14 дни
Усложнени уринарни инфекции и остър пиелонефрит	6 mg/kg три пъти дневно до 10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	10 до 21 дни
Вдишване на антракс, профилактика след експозиция и последващо лечение за хора, които могат да бъдат на перорално лечение когато е клинично уместно. Приемането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията.	10 mg/kg два пъти дневно до 15 mg/kg два пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	60 дни от потвърждаване на експозицията с *Bacillus anthracis*.
Други тежки инфекции	10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	Според вида на инфекцията

Старческа възраст

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

Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Препоръчителни начални и поддържащи дози за пациенти с увредена бъбречна функция:

Креатининов клирънс [ml/min/1,73m²]	**Серумен креатинин [µmol/l]**	**Пероролна доза [mg]**
> 60	<124	Виж обичайната дозировка.
30 – 60	124 – 168	200-400 mg на 12 часа
< 30	>169	200-400 mg на 24 часа
Пациенти на хемодиализа	>169	200-400 mg на 24 часа (след диализата)
Пациенти на перитонеална диализа	>169	200-400 mg на 24 часа

При пациенти с нарушена чернодробна функция не се налага коригиране на дозата.

Дозирането при деца с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция не е било проучвано.

Начин на приложение
Ципринол трябва да бъде проверяван визуално преди употреба. Той не трябва да се използва, ако е мътен.

Ципрофлоксацин трябва да се прилага като интравенозна инфузия. При деца, инфузията е с продължителност 60 минути.
При възрастни пациенти, времето за инфузия е 60 минути за Ципринол 400 mg и 30 минути за Ципринол 200 mg. Бавната инфузия в голяма вена, ще намали дискомфорта на пациента и риска от дразнене на вените.
Инфузионният разтвор може да се влива директно или след смесване с други съвместими инфузионни разтвори (вж. точка 6.2).

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
Ципрофлоксацин монотерапия не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, които могат да се дължат на Грам-положителни или анаеробни патогени. При такива инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални агенти.

Стрептококови инфекции (включително Streptococcus pneumoniae)
Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради липса на ефикасност.

Инфекции на половите пътища
Орхиепидемит и възпаление на малкия таз, могат да бъдат причинени от флуорохинолон-резистентни изолати на *Neisseria gonorrhoeae*. За орхиепидемит и тазова възпалителна болест, емпирично включване на ципрофлоксацин, трябва да се обмисля само в комбинация с друг

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

антибактериален агент (напр. цефалоспорин), освен ако ципрофлоксацин-устойчива *Neisseria gonorrhoeae* може да бъде изключена. Ако клиничното подобрение не е постигнато след 3 дни от лечението, терапията трябва да се преразгледа.

Инфекции на пикочните пътища
Резистентността към флуорохинолони на *Escherichia coli* - най-честият патоген, предизвикващ инфекции на пикочните пътища, варира в целия Европейски съюз. Препоръчва се, лекарите, предписващи лекарството, да вземат под внимание установените локални данни за резистентност на *Escherichia coli* към флорохинолони.

Интраабдоминални инфекции
Съществуват ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечение на пост-хирургична вътрешно-коремни инфекции.

Пътническа диария
При изборът на ципрофлоксацин следва да се вземе под внимание информацията за резистентност към ципрофлоксацин на патогените в страните, които се посещават.

Инфекции на костите и ставите
Ципрофлоксацин трябва да се използва в комбинация с други антимикробни агенти, в зависимост от резултатите от микробиологичните тестове.

Инхалиране на антракс
Употребата при хора, се основава на *in-vitro* данни за чувствителност и на експериментални данни при животни, а също така на ограничени данни при хората. Лекуващите лекари трябва да се отнасят до националния и/или международен консенсус по отношение лечението на антракса.

Педиатрична популация
Използването на ципрофлоксацин при деца и юноши, трябва да следва наличните официални препоръки. Лечението с ципрофлоксацин трябва да се започне само от лекари, които имат опит в лечението на кистозната фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Ципрофлоксацин е показал, че причинява артропатия на носещите стави при недоносени животни. Данните за безопасност от рандомизирано двойно-сляпо проучване за приложението на ципрофлоксацин при деца (ципрофлоксацин: n=335, средна възраст = 6,3 години; за сравнение: n=349, средна възраст = 6,2 години; възрастова граница = 1 до 17 години) разкри, с подозирана честота, свързана са лекарството, развитието на артропатия (забележими клинични признаци и симптоми от страна на ставите) от Ден +42 от 7,2% и 4,6%. Респективно, случаите на артропатия, свързана с лекарството 1 година след приема му са 9,0% и 5,7%. Повишаването на подозираните случаи на артропатия след определено време от приема на лекарството не е статистически значимо между двете групи. Лечението трябва да започне след внимателна преценка на съотношението полза/риск поради възможни нежелани реакции от страна на ставите и/или съединителната тъкан.

Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза
В клиничните изпитвания са включени деца и юноши на възраст от 5-17 години. По-ограничени данни има при лечението на деца на възраст между 1 и 5 годишна възраст.

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит
Лечение на инфекции на пикочните пътища с ципрофлоксацин трябва да се има предвид, когато друго лечение не може да се приложе и трябва да се основава на резултатите от микробиологичните тестове.
В клиничните изпитвания са включени деца и юноши на възраст от 1-17 години.

Други специфични тежки инфекции

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Прилага се и при други тежки инфекции, в съответствие с официалните препоръки, след внимателна оценка полза/риск, когато друго лечение не може да се прилага или след неуспех на конвенционалната терапия и когато микробиологичните тестове оправдават употребата на ципрофлоксацин.
Използването на ципрофлоксацин при специфични тежки инфекции, различни от тези, споменати по-горе, не е било оценявано по време на клинични изпитвания и клиничния опит е ограничен. Следователно се препоръчва предпазливост при лечение на пациентите с тези инфекции.

Свръхчувствителност
Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции, могат да настъпят вследствие на единична доза (вж. точка 4.8) и могат да бъдат живото-застрашаващи. Ако такава реакция се появи, приемането на ципрофлоксацин следва да се спре и е задължително да се проведе адекватно лечение.

Сърдечносъдови и мозъчно-съдови ефекти
Съобщава се за случаи на синдром на Kounis при пациенти, лекувани с Ципринол (вж. точка 4.8). Синдромът на Kounis се определя като вторични сърдечносъдови симптоми на алергична реакция или реакция на свръхчувствителност, свързани с констрикция на коронарните артерии, потенциално водеща до миокарден инфаркт.

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.

Мускулно-скелетни система
По принцип ципрофлоксацин не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за заболяване на сухожилието/нарушения, свързани с лечение с хинолони. Въпреки това, в много редки случаи, след микробиологично доказване на причинителя и оценка на съотношението риск/полза, ципрофлоксацин може да се предписва на тези пациенти за лечение на някои тежки инфекции, особено в случай на неуспех на стандартната терапия или при бактериална резистентност, когато микробиологичните данни могат да оправдаят използването на ципрофлоксацин.

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 (вж. точка 4.8). Рискът от тендинит и разкъсване на сухожилие се повишава при по-възрастни пациенти, пациенти с бъбречно увреждане, пациенти с трансплантиран солиден орган и такива, лекувани съпътстващо с кортикостероиди. По тази причина съпътстващата употреба на кортикостероиди трябва да се избягва.
При първия признак на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати и да се обмисли алтернативно лечение. Засегнатият(те) крайник(ци) трябва да бъде(ат) лекуван(и) по подходящ начин (напр. обездвижване). Не трябва да се използват кортикостероиди, ако се появят признаци на тендинопатия.

Пациенти с миастения гравис

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Ципрофлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с миастения гравис, тъй като може да настъпи влошаване на симптомите (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 (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).
Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи,или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както към аневризма и 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.

Фоточувствителност
Ципрофлоксацин причинява реакции на фоточувствителност. Пациентите, примащи ципрофлоксацин трябва да бъдат съветвани да избягват прякото излагане на силно слънце или UV облъчване по време на лечението (вж. точка 4.8).

Зрителни нарушения
Ако зрението се увреди или настъпят каквито и да е ефекти върху очите, трябва веднага да се проведе консултация с офталмолог.

Централна нервна система
Известно е, че хинолоните могат да предизвикат гърчове или да понижат гърчовия праг. Докладвани са били и случаи на епилептичен статус. Ципрофлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да бъдат предразположени към гърчове. Ако се появят гърчове, приемането на ципрофлоксацин следва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Психични реакции
Психични реакции могат да се появят още след първото приложение на ципрофлоксацин. В редки случаи, депресията или психози могат да прогресират до идеи/мисли, които да се насилят и да доведат до опит за самоубийство или извършване на самоубийство.
Ако се появят депресия, психотични реакции, мисли или поведение, свързани със самоубийство, ципрофлоксацин трябва да се преустанови.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Периферна невропатия

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

Сърдечни нарушения

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

- Вроден удължен QT синдром
- Едновременна употреба на лекарства, за които се знае, че удължават QT интервала (напр. клас IA и III антиаритмични средства, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
- Некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- Сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия)

Пациенти в старческа възраст и жени могат да бъдат по-чувствителни към лекарства удължаващи QT-интервала. Това трябва да бъде взето под внимание при използването на флуорхинолони, включително ципрофлоксацин, при тези популации. (вж. точка 4.2 пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

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 в старческа възраст, 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.

Нарушения на стомашно-чревната система

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечение (включително няколко седмици след лечение) може да означава колит, свързан с приема на антибиотик (животозастрашаващо състояние с възможен фатален изход) и изисква незабавно лечение (вж. точка 4.8). В такива случаи, приемането на ципрофлоксацин следва незабавно да се прекрати и да се започне подходяща терапия. Лекарства, намаляващи перисталтиката са противопоказани в тази ситуация.

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 прекомерно алкализиране на урината.

Увреждане на бъбречната функция

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Тъй като ципрофлоксацин до голяма степен се екскретира непроменен чрез бъбреците, необходима е корекция на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне увеличаване на нежеланите лекарствени реакции поради натрупване на ципрофлоксацин.

Нарушения на хепатобилиарната система
Случаи на чернодробна некроза и живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай на признаци и симптоми на чернодробно заболяване (като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем), лечението трябва да се прекрати.

Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит
Хемолитични реакции са били докладвани при лечението с ципрофлоксацин на пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза надвишава възможния риск. В този случай, трябва да се следи за потенциална поява на хемолиза.

Резистентност
По време или след курс на лечение с ципрофлоксацин, могат да бъдат изолирани бактерии, които са резистентни към ципрофлоксацин, с или без клинично проявена суперинфекция. Възможно е да има определен риск при избора поради наличие на ципрофлоксацин-резистентни бактерии по време на продължително лечение и при лечение на вътреболнични инфекции и/или инфекции, причинени от *Staphylococcus* и *Pseudomonas* видове.

Цитохром P450
Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и по този начин може да предизвика повишена серумна концентрация на едновременно прилагани с него вещества, които метаболизират чрез този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Поради това, пациентите, които приемат тези вещества едновременно с ципрофлоксацин следва да бъдат проследявани внимателно за клинични признаци на предозиране, както и може да се наложи определяне на серумните им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5). Едновременното приложение на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказно.

Метотрексат
Едновременна употреба на ципрофлоксацин с метотрексат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Лабораторни тестове
При определяне *in-vitro* на активността на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да се получат фалшиви отрицателни бактериологични резултати в проби от пациенти, които в момента приемат ципрофлоксацин.

Реакции на страна на мястото на приложение
За реакции, на мястото на приложение са били докладвани при интравенозно приложение на ципрофлоксацин. Тези реакции са по-чести, ако инфузията се прилага за 30 минути или по-кратко време. Те могат да се проявят като местни кожни реакции, които изчезват скоро след приключване на инфузия. Последващо интравенозно приложение не е противопоказано, освен ако реакцията не се повтори или се влоши.

Важни предупреждения за помощните вещества
Ципринол 200 mg/100 ml инфузионен разтвор съдържа 351,03 mg натрий на флакон (3,51 mg на ml) еквивалентно на 17,55% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.
Ципринол 400 mg/200 ml инфузионен разтвор съдържа 702,07 mg натрий на флакон (3,51 mg на ml) еквивалентно на 35,1% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Максималната дневна доза от този продукт е еквивалентна на 105,3% от препоръчителния максимален дневен прием на СЗО от 2 g натрий на възрастен.
Ципринол се счита за продукт с високо съдържание на натрий.
Това трябва да се има в предвид при пациенти на диета с ниско съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на другите лекарства върху ципрофлоксацин:

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

Пробеницид
Пробеницид повлиява върху бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното приложение на пробеницид и ципрофлоксацин увеличава серумните концентрации на ципрофлоксацин.

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

Омепразол
Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и омепразол съдържащи лекарствени продукти води до леко редуциране 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 изпитване със здрави доброволци са отчетени повишаване на серумнатата концентрация на тизанидин (C_{max} увеличение: 7-кратно, обхват: 4 до 21 пъти; AUC увеличение: 10 пъти, обхват: от 6 до 24-кратно), когато се прилага едновременно с ципрофлоксацин. Повишаването на серумните концентрации на тизанидин е свързано със засилен хипотензивен и седативен ефект.

Метотрексат
Реналният тубулен транспорт на метотрексат може да бъде потиснат при едновременно приложение с ципрофлоксацин и потенциално води до повишаване на плазмените нива на метотрексат и повишен риск от метотрексат-свързани токсични реакции. Едновремнна употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Теофилин
Едновременното приложение на ципрофлоксацин и теофилин може да доведе до нежелано повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до теофилин-индуцирани нежелани реакции, които могат рядко могат да бъдат живото-застрашаващи или фатални. По време на комбинация, серумните концентрации на теофилин трябва да бъдат проверявани и да се редуцира дозата на теофилин при необходимост (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни
При едновременно приложение на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) има съобщения за повишаване на серумните концентрации на тези ксантинови производни.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фенитоин
Едновременно приложение на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до увеличаване или намаляване на серумните нива на фенитоин, така че се препоръчва проследяване на лекарствените нива.

Циклоспорин
Преходно повишаване на концентрацията на серумния креатинин се наблюдава когато са били приложени едновременно ципрофлоксацин и циклоспорин съдържащи лекарствени продукти. Поради това често (два пъти седмично) е необходимо да се контролират серумните концентрации на креатинин при тези пациенти.

Антагонисти на витамин К
Едновременно приложение на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Има много съобщения за повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални агенти, включително флуорхинолони. Рискът може да се различава в зависимост от вида на инфекцията, възрастта и общото състояние на пациента, така че ролята на ципрофлоксацин за повишаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно може да се прецени. Препоръчително е INR да се наблюдава често по време на и малко след едновременното приложение на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

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

Ропинирол
Доказано е в клинично проучване, че едновременното приложение на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, води до повишаване на C_{max} и AUC на ропинирол от 60% и 84%, съответно. Мониторинг на ропинирол- свързаните нежелани лекарствени реакции и корекция на дозата в зависимост от случая се препоръчва по време на и малко след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Лидокаин
Това е било демонстрирано при здрави индивиди, че едновременната употреба на лидокаин съдържащи лекарствени продукти с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, намалява клирънса на интравенозния лидокаин с 22%. Въпреки, че лечението с лидокаин се понася добре, възможно е възникване на нежелани реакции в резулатат на взаимодействието с ципрофлоксацин 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 увеличава с 29% и 31%, съответно. Препоръчва се клинично наблюдение и подходящо 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 са се увеличили близо два пъти при здрави индивиди след перорална доза от 50 mg приета едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. Поради това се изисква повишено внимание при предписването на ципрофлоксацин едновременно със силденафил, като трябва да се се вземат предвид рисковете и ползите.

Агомелатин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В клинични проучвания е показано, че флувоксамин, като силен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно повишение на експозицията на агомелатин. Въпреки че няма клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2, може да се очакват подобни ефекти при едновременното им приложение (вж. "цитохром P450" в точка „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Наличните данни за приложението на ципрофлоксацин при бременни жени, не показват развитие на малформации или на фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучвания при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При млади и недоносени животни, третирани с хинолони, е наблюдавано увреждане на хрущяла, като по този начин, не може да се изключи, че лекарството може да причини увреждане на ставния хрущял в човешкия организъм при недоносени деца/плод (вж. точка 5.3).
Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва използването на ципрофлоксацин по време на бременност.

Кърмене
Ципрофлоксацин се екскретират 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 своите неврологични ефекти, ципрофлоксацин може да окаже влияние върху времето за реагиране. По този начин, способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гадене и диария, повръщане, преходно повишаване на трансаминазите, обрив и реакции на мястото на прилагане на инфузиите.

НЛР, получени от клинични проучвания и от наблюдение, след пускане на пазара на ципрофлоксацин (перорална, интравенозна и секвенциална терапия) групирани по категории на честота, са изброени по-долу. Анализът на честотата взема под внимание данните от двета начина на приложение, перорално и интравенозно, на ципрофлоксацин.

Класифициране по органни системи	**чести** ≥ 1/100 до < 1/10	**нечести** ≥ 1/1 000 до < 1/100	**редки** ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	**Много редки** < 1/10 000	**с неизвестна честота** (не може да бъде определена от наличните данни)
Инфекции и паразитози		Гъбични суперинфекции			
Нарушения на кръвта и		Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения	Хемолитична анемия Агранулоцитоза	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

лимфната система			Левкоцитоза Тромбо-цитопения Тромбоцитемия	Панцитопения (живото-застрашаваща) Потискане на костния мозък (живото-застрашаваща)	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции Алергичен оток /ангиоедем	Анафилактични реакции Анафилактичен шок (живото-застрашаващ) (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)		Хипо-гликемична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения**		Психомоторна хиперактив-ност/ безпокойство	Объркване и дезориентация реакции на безпокойство Патологични сънища Депресия (потенциално завършва със суицидни идеи / мисли или опити за самоубийство и самоубийство) (вж. точка 4.4) Халюцинации	Психични реакции (потенциално завършва със суицидни идеи / мисли или опити за самоубийство и самоубийство) (вж. точка 4.4)	Мания Хипомания
Нарушения на нервната система**		Главоболие Объркване Замайване Нарушения на съня Вкусови нарушения	Пар- и Дизестезия Хипоестезия Тремор Припадъци (вкл. епилептичен статус вж. точка 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушена координацията Нарушена походка Нарушения на обонятелния нерв хипертония и мозъчен псевдотумор	Периферна невропатия, полиневро-патия (вж. точка 4.4)
Зрителни нарушения**			Зрителни нарушения (диплопия)	Зрителна деформация на цветовете	
Нарушения на ухото и лабиринта**			Тинитус Загуба на слуха / увреждане на слуха		
Сърдечни нарушения***			Тахикардия		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ
Torsades de Pointes

					(съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за QT удължаване), ЕКГ QT-удължаване (вж. точка 4.4 и 4.9)* Синдром на Kounis
Съдови нарушения* **			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респи-раторни, гръдни и медиа-стинални нарушения			Диспнея (включително астматично състояние)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане Гастроинтестинални и коремни болки Диспепсия Метеоризъм	Свързан с приема на антибиотик колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Повишаване на трансаминазите Повишаване на билирубин	Чернодробно увреждане Холестатична жълтеница хепатит	Чернодробна некроза (много рядко се развива до животозастрашава ща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив Пруритус Уртикария	Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Синдром на Stevens-Johnson (потенциално животозастрашаващ) Токсична епидермална некролиза (потенциално живото-застрашаваща)	Остра генерализирана екзантема-тозна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофи-лия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан**		Мускулноскелетна болка (напр.болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите Артралгия	Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и крампи	Мускулна слабост Тендовагинит руптура на сухожилието (предимно Ахилесово сухожилие) (вж. точка 4.4) Обостряне на	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

				симптоми 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**	Реакции на мястото на инжектиране и инфузия	Астения треска	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишаване в кръвта на алкалната фосфатаза	Повишена амилаза		Повишаване на INR (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К)

* Тези събития са съобщени по време на постмаркетинговия период и се наблюдават предимно сред пациенти с допълнителни рискови фактори за QT удължаване (вж. точка 4.4).

** Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системо-органни класове и сетива (включително реакции като тендинит, разкъсване на сухожилие, артралгия, болка в крайниците, нарушение на походката, невропатии, свързани с парестезии и невралгия, умора, психиатрични симптоми (включително нарушения на съня, тревожност, пристъпи на паника, депресия и мисли за самоубийство), нарушение на паметта и концентрациятаи 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 дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Следните нежелани реакции са с по-висока честота в категорията на подгрупите на пациентите, приемащи интравенозна или секвенциална (преминаване от интравенозно на перорално лечение) терапия:

чести	повръщане, преходно повишаване на трансаминазите, обрив
нечести	тромбоцитопения, тромбоцитемия, объркаост и дезориентация, халюцинации, пар- и дизестезия, припадъци, световъртеж, визуални смущения, загуба на слух, тахикардия, вазодилатация, хипотония, преходно чернодробно увреждане, холестатичен иктер, бъбречна недостатъчност, оток
редки	панцитопения, костномозъчна депресия, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, разстройство на обонятелен нерв, увреден слух, васкулит, панкреатит, чернодробна некроза, петехии, разкъсване на сухожилието

Педиатрични пациенти
Честотата на артропатия (артралгия, артрит), споменати по-горе, се отнасят до данни, събрани в проучванията с възрастни. При деца, за артропатия се съобщава често (вж. точка 4.4).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Симптоми
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 са виене на свят, тремор, главоболие, отпадналост, гърчове, халюцинации, объркване, абдоминален дискомфорт, бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност.

Лечение
Освен рутинните мерки при спешни случаи напр. предизвикване на повръщане, последвано от прием на медицински въглен, се препоръчва да се следи бъбречната функция, включително и pH и киселинността на урината, ако е необходимо, за да се предотврати кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Антиацидните средства, съдържащи калций или магнезий могат теоретично да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране. Само малко количество от ципрофлоксацин (<10%) се елимирнира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

В случай на предозиране, следва да се прилага симптоматично лечение. ЕКГ мониториране трябва да бъдат предприето, поради възможността за удължаване на QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолони, АТС код: J01MA02

Механизъм на действие:
Като флуорохинолонов антибактериален агент, бактериалното действие на ципрофлоксацин е резултат от инхибиране на двата типа II топоизомераза (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, необходими за бактериалната ДНК-репликация, транскрипция, възстановяване и рекомбинация.

PK/PD взаимоотношение:
Ефикасността зависи главно от съотношението между максималната концентрация в серума (C_{max}) и минималната инхибиторна концентрация (MIC) на ципрофлоксацин за бактериални патогени и връзката между площта под кривата (AUC) и MIC.

Механизъм на резистентност:
In-vitro резистентност към ципрофлоксацин може да бъде придобита чрез поетапен процес при целево разположени мутации в ДНК гираза и топоизомераза IV. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони като резултат е променлива. Единична мутации, не може да доведе до клинична резистентност, но многобройни мутации

обикновено водят до клинична резистентност към много или всички активни вещества, в рамките на класа.
Механизмите за резистентност, включващи пропускливост или ефлукс помпа за активното вещество могат да имат променлив ефект върху чувствителността към флуорхинолоните, която зависи от физикохимичните свойства на отделните активни вещества в рамките на класа и афинитета на транспортните системи за всяко активно вещество. Всички механизми на резистентност са наблюдавани при клинични изолати *in-vitro*. Механизмите на резистентност, които дезактивират другите антибиотици като инфилтрационни бариери (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефукс механизмите могат да повлияят върху чувствителността към ципрофлоксацин.
Има съобщения за плазмид-медиираната резистентност, кодирана с qnr-гени.

Спектър на антибактериална активност:
Гранични стойности, които отделят чувствителни щамове от щамове с умерена чувствителност и по-късно от резистентни щамове:

EUCAST Препоръки

Микроорганизми	**чувствителни**	**резистентни**
Enterobacteria	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l
Salmonella spp.	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 mg/L
Pseudomonas	S ≤ 0,5 mg/l	R > 0,5 mg/l
Acinetobacter	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Staphylococcus spp [1]	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
Haemophilus influenzae	S ≤ 0,06 mg/l	R > 0,06 mg/l
Moraxella catarrhalis	S ≤ 0,125 mg/L	R > 0,125 mg/L
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,06 mg/l
Neisseria meningitidis	S ≤ 0,03 mg/l	R > 0,03 mg/l
Non-species-related breakpoints*	S ≤ 0,25 mg/l	R > 0,5 mg/l

[1] *Staphylococcus spp.* – граничните стойности за ципрофлоксацин са свързани с терапия с високи дози.
*Граничните стойности, които не са свързани с определен вид са определени главно на база фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределенията на минималната инхибиторна концентрация (MIC) на конкретния вид. Те се използват единствено за видове, за които не е определена гранична стойност за конкретен вид и не са за тези видове, при които не се препоръчва изпитване за чувствителност.
Разпространението на придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси експертен съвет, когато местното разпространение на резистентността е такова, че ползата от агента при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на съответните видове според чувствителността към ципрофлоксацин (за *Streptococcus species* вж. точка 4.4)

ОБИЧАЙНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Bacillus anthracis (1)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Aeromonas spp.
Brucella spp.
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

*Haemophilus influenzae**
Legionella spp.
*Moraxella catarrhalis**
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.*
Shigella spp.*
Vibrio spp.
Yersinia pestis
Анаеробни микроорганизми
Mobiluncus
Други микроорганизми
Chlamydia trachomatis ($)
Chlamydia pneumoniae ($)
Mycoplasma hominis ($)
Mycoplasma pneumoniae ($)
ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ 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
ПРИСЪЩО РЕЗИСТЕНТНИ ОРГАНИЗМИ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми
Actinomyces
Enteroccus faecium
Listeria monocytogenes
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми
Stenotrophomonas maltophilia
Анаеробни микроорганизми
Excepted as listed above
Други микроорганизми
Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealitycum
* Клиничната ефикасност е доказана за податливи изолати в одобрените клинични показания

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

+ Резистентност честота ≥ 50% в една или повече държави-членки на ЕС
($): Естествено умерено чувствителност при липса на придобити механизми на резистентност
(1): Проучванията са проведени върху експериментални животни при инфекции в резултат на инхалации на спори на *Bacillus anthracis*; тези проучвания показват, че ако антибиотичното лечение започне веднага след експозицията се избягва развитието на болестта, като лечението се състои в намаляване на броя на спорите в организма под заразните дози. Препоръчаната употреба при хора, се основава главно на *in-vitro* чувствителност и експериментални данни с животни, заедно с ограничени данни при хората. Двумесечната продължителност на лечението при възрастни с перорален ципрофлоксацин се извърши в следните доза, 500 mg два пъти дневно и се считат за ефективни за предотвратяване на антраксна инфекция при човека. Лекуващият лекар трябва да се отнася към националния и/или международен консенсус по отношение на лечението на антракс.
(2): Метицилин резистентни *S. aureus* много често показват кръстосана резистентност към флуорхинолоните.
Степента на резистентност към метицилин е около 20 до 50% при всички видове стафилококи и обикновено е по-висока при вътреболнични изолати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След интравенозна инфузия на ципрофлоксацин, в края на инфузия се достигат средните максимални серумни концентрации. Фармакокинетика на ципрофлоксацин е линейна над дозовия обхват до 400 mg, приложен интравенозно.

Сравнение на фармакокинетичните параметри при дозировъчен режим два пъти на ден и три пъти на ден показва, че няма данни за натрупване на лекарството- ципрофлоксацин и неговите метаболити.

60-минутна интравенозна инфузия на 200 mg ципрофлоксацин или перорално приложение на 250 mg ципрофлоксацин, като се прилага на всеки 12 часа, имат еквивалентна площ под кривата серумна концентрация/ време (AUC).

60-минутна интравенозна инфузия от 400 mg ципрофлоксацин на всеки 12 часа е биоеквивалентна на 500 mg перорална доза на всеки 12 часа по отношение на AUC.

400 mg интравенозна доза прилагани над 60 минути на всеки 12 часа води до Cmax сходен с този, наблюдаван с 750 mg перорална доза.

60-минутна инфузия от 400 mg ципрофлоксацин на всеки 8 часа, са еквивалентни по отношение на AUC на 750 mg перорален режим давани на всеки 12 часа.

Разпределение
Свързването на ципрофлоксацин с протеини е ниска (20-30%). Ципрофлоксацин присъства в плазмата до голяма степен в нейонизирана форма и има голям обем на разпределение 2/3 L/kg. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани, като например белия дроб (епителните течност, алвеоларните макрофаги, биопсични тъкан), синусите, възпалени лезии (кантаридна мехурна течност), както и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум) където общата концентрация, превишава тази, достигната в плазмата.

Биотрансформация
Ниски концентрации на четири метаболита са били съобщени и са били идентифицирани, които дезетиленеципрофлоксацин (М 1), сулфоципрофлоксацин (м 2), оксоципрофлоксацин (М 3) и формилципрофлоксацин (М 4). Метаболитите показват *in-vitro* антимикробна активност, но в по-ниска степен, отколкото тази на изходното съединение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Знае се че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP450 1A2 изо-ензима.

Елиминиране
Ципрофлоксацин до голяма степен се екскретира в непроменен вид чрез бъбреците, както и в по-малка степен чрез фецеса.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	**Фецес**
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболити (M_1-M_4)	9,5	2,6

Бъбречният клирънс е между 180-300 ml/kg/h, а общият клирънс е между 480-600 ml/kg/h. Ципрофлоксацин се подлага на гломерулна филтрация и тубулна секреция. Силно нарушена бъбречна функция води до повишаване на времето на полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.
Извънбъбречния клирънс на ципрофлоксацин се дължи основно на активната транс-интестинална секреция и метаболизъм.
1% от дозата се екскретира чрез жлъчката. Ципрофлоксацин се намира в жлъчката във висока концентрация.

Педиатрични пациенти
Фармакокинетичните данни при педиатрични пациенти, са ограничени.

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

При 10 деца с тежък сепсис C_{max} е била 6,1 mg/l (диапазона 4,6-8,3 mg/l) след 1-часова венозна инфузия на 10 mg/kg при деца на възраст по-малки от 1 година в сравнение с 7,2 mg/l (от 4,7 - 11,8 mg/l) за деца на възраст между 1 и 5 годишна възраст. AUC стойностите са били 17,4 mg*h/L (диапазон 11.8-32.0 mg*h/l) и 16,5 mg*h/l (диапазон 11.0-23.8 mg*h/l) в съответните възрастови групи.

Тези стойности са в границите, отчетени при възрастни в терапевтични дози. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на педиатрични пациенти с различни инфекции, предполагаемото време на полуживот при децата е приблизително 4-5 часа и бионаличността на пероралната суспензия варира от 50 до 80%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особени рискове за хората на база на конвенционалните проучвания на еднократна доза токсичност, токсичност при многократно приложение, канцерогенен потенциал или репродуктивна токсичност.
Подобно на редица други хинолони, ципрофлоксацин е фототоксичен при животни при клинично значими нива на експозиция. Данните за фотомутагенност / фотокарциногенност показват слаби фотомутагенни или фототуморогенни ефекти на ципрофлоксацин в опитите *in-vitro* и при животните. Този ефект е бил сравним с този на другите гиразни инхибитори.

Ставна поносимост:
Както се съобщава за другите гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при недоносени животни. Степента на увреждане на хрущяла варира в зависимост от възрастта, вида и дозата; увреждането може да се намали, чрез премахване на натоварването на ставите. Проучванията със зрели животни (плъхове, кучета) не дават доказателства за увреждане на хрущяла. В едно проучване при млади кучета гончета,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ципрофлоксацин причинява тежки ставни промени в терапевтични дози, след две седмици на лечението, като те все още се наблюдават и след 5 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

натриев лактат, разтвор
натриев хлорид
концентрирана солна киселина
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Лекарството не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези споменати 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: 3.9 — 4.5).

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Разтворът не трябва да се замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон, гумена запушалка, алуминиева запушалка: 100 ml инфузионен разтвор 200 mg/100 ml, в кутия.
Флакон, гумена запушалка, алуминиева запушалка: 200 ml инфузионен разтвор 400 mg/200 ml, в кутия.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Ципринол инфузионен разтвор е съвместим с физиологичен разтвор, разтвор на Рингер, разтвор на Хартман (Рингеров лактат), 5% или 10% глюкозен разтвор, 10% разтвор на фруктоза и 5% глюкозен разтвор с 0,225% NaCl или 0,45% NaCl.
По микробни причини, при смесване на ципрофлоксацин инфузионен разтвор с други съвместими с него инфузионни разтвори, той трябва да се прилага непосредствено след смесване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег.№: 20000137 – 200 mg/100 ml
Рег.№: 20040069 – 400 mg/200 ml

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

Дата на първо разрешаване: 05.06.2000 – 200 mg/100 ml и 16.02.2004 – 400 mg/200 ml
Дата на последно подновяване: 20.06.2011 – 200 mg/100 ml и 09.10.2009 – 400 mg/200 ml

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *