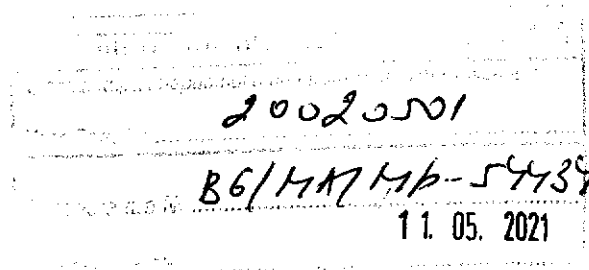


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксацин Софарма 500 mg филмирани таблетки
Ciprofloxacin Sopharma 500 mg film-coated tablets



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа активно вещество ципрофлоксацинов хидрохлорид (ciprofloxacin hydrochloride), еквивалентно на ципрофлоксацин (ciprofloxacin) 500 mg.

Помощни вещества с известно действие: пшенично нишесте, лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Бели, до почти бели таблетки, двойно изпъкнали, с правилна кръгла форма и диаметър 13 mm. Не се делят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Филмираните таблетки Ципрофлоксацин Софарма 500 mg са предназначени за лечение на следните инфекции (вж. т. 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението е необходимо да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин.

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, причинени от Грам-отрицателни бактерии:
 - обостряне на хронична обструктивна белодробна болест. При обостряне на хронична обструктивна белодробна болест Ципрофлоксацин Софарма 500 mg трябва да се използва, само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обикчайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
 - бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза или при бронхиектазна болест;
 - пневмония.
- Хроничен супуративен отит на средното ухо.
- Екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинен от Грам-отрицателни бактерии.
- Инфекции на пикочните пътища:
 - Неусложнен остър цистит. При неусложнен остър цистит Ципрофлоксацин Софарма 500 mg трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обикчайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
 - Остър пиелонефрит.
 - Усложнени инфекции на пикочните пътища.
 - Бактериален простатит.
- Инфекции на гениталния тракт:
 - гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*;
 - орхиепидидимит, включително случаи, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*;



- възпалително заболяване на тазовите органи, включително случай, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*;
- Инфекции на стомашно-чревния тракт (т.н. диария на пътешествениците).
- Интраабдоминални инфекции.
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии.
- Малигнен външен отит.
- Инфекции на костите и ставите.
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*.
- Инхалаторен антракс (за профилактика след експозиция и лечение).

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

Педиатрична популация

- Бронхо-пулмонални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*, при пациенти с кистозна фиброза.
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит.
- Инхалаторен антракс (за 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 провежда само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. т. 4.4 и 5.1).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

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

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването, от клиничното протичане и данните от микробиологичното изследване.

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

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

Възрастни

Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Инфекции на долните дихателни пътища		500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Обостряне на хроничен синусит	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	7 до 14 дни



	Хроничен супуративен отит на средното ухо	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	7 до 14 дни
	Малигнен външен отит	750 mg 2 пъти дневно	28 дни до 3 месеца
Инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4)	Неусложнен цистит	250 mg 2 пъти дневно до 500 mg 2 пъти дневно	3 дни
		При жени в пременопауза може да се използва 500 mg еднократна доза.	
	Усложнен цистит, неусложнен пиелонефрит	500 mg 2 пъти дневно	7 дни
	Усложнен пиелонефрит	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	минимум 10 дни, може да бъде продължено до повече от 21 дни в определени случаи (напр. абсцеси)
	Простатит	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	2-4 седмици (остър) до 4-6 седмици (хроничен)
Инфекции на гениталния тракт	Гонококов уретрит и цервицит	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Орхоепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	най-малко 14 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интра-абдоминални инфекции	Диария, причинена от бактерии, вкл. <i>Shigella spp.</i> , различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците	500 mg 2 пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg 2 пъти дневно	5 дни
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg 2 пъти дневно	3 дни
	Тифоидна треска	500 mg 2 пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите		500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	максимално 3 месеца



Неутропенични пациенти с повишена температура, когато се предполага, че причината е бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да се комбинира с други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство.	500 mg 2 пъти дневно до 750 mg 2 пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията.
Профилактика на инвазивни инфекции с <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
Инхалаторен антракс – за профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне, колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт.	500 mg 2 пъти дневно	60 дни след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>

Педиатрична популация

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Кистозна фиброза	20 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит	10 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до 20 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	10 до 21 дни
Инхалаторен антракс – за профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне, колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт.	10 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло 2 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 2 пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	В зависимост от вида на инфекциите.

Пациенти в старческа възраст

Дозата се определя според тежестта на инфекцията и креатининовия клирънс на пациента.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане

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



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

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.
Няма данни от клинични проучвания за необходимата дозировка при деца с увредена бъбречна и/или чернодробна функция.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се гълтат с течности, без да се дъвчат. Могат да се приемат със или без храна. Ако се приемат на празен стомах, активното вещество се резорбира по-бързо.
Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или с обогатени с минерали плодови сокове (напр. обогатен с калций портокалов сок) (вж. точка 4.5).

При тежки случаи или в случай, че пациентът не може да поглъща таблетки (напр. при пациенти на парентерално хранене), се препоръчва терапията да започне с интравенозно приложение на ципрофлоксацин, след което лечението може да продължи перорално.

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 с тизанидин (вж. т. 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 не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, причинени от Грам-положителни или анаеробни патогени. При подобни инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства.

Стрептококови инфекции (включително причинени от *Streptococcus pneumoniae*)

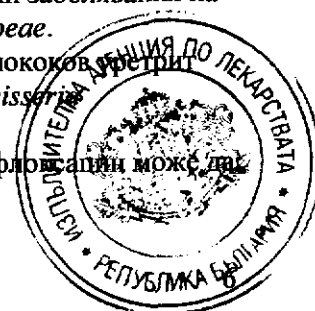
Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради недостатъчна ефикасност.

Инфекции на гениталния тракт

Причинител на гонококов уретрит, цервицит, орхоепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи може да бъде флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

Поради тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гонококов уретрит или цервицит, само когато не е причинен от ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*.

При орхоепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи ципрофлоксацин може да



се прилага едновременно с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), освен ако тези заболявания не са причинени от ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрене след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Инфекции на уринарния тракт

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 хинолони.

Интраабдоминални инфекции

Данните за ефикасността на ципрофлоксацин при лечението на постхирургични интраабдоминални инфекции са ограничени.

Диария на пътешествениците

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

Инфекции на костите и ставите

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

Инхалаторен антракс

Използването при хора се основава на данни за чувствителността *in vitro* и експериментални данни при животни. При лечението се спазват националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

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.

Педиатрична популация

Употребата на ципрофлоксацин при деца и юноши е съгласно наличното официално ръководство. Лечението с ципрофлоксацин трябва да се започва само от лекари, които имат опит при лечение на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Установено е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия на носещите стави при млади животни, недостигнали полова зрелост. Данните за безопасност от едно рандомизирано двойно-сляпо проучване след прилагането на ципрофлоксацин при деца (група на ципрофлоксацин: n = 335, средна възраст = 6,3 години; контролна група: n = 349, средна възраст = 6,2 години; възрастов диапазон = 1 до 17 години) показват, че на 42-и ден честотата на артропатия, свързана с приложението на ципрофлоксацин (установена на база клинични



симптоми и оплаквания, свързани със ставите) е съответно 7,2% и 4,6%. След едногодишно проследяване тя е била съответно 9% и 5,7%. Увеличението на честотата на подозираната за свързана с лекарството артропатия не се различава статистически значимо между групите. Лечението трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск поради вероятността от поява на нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани.

Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза

Клиничните проучвания обхващат деца и юноши на възраст между 5-17 години. Опитът при лечението на деца на възраст между 1 и 5 години е ограничен.

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

В клиничните проучвания са включени деца и юноши на възраст между 1 и 17 години. Лечение с ципрофлоксацин при инфекции на пикочните пътища се прилага в случай, че не може да се приложи друго лечение и се основава на резултатите от микробиологичните изследвания.

Други специфични тежки инфекции

Лекарственият продукт се прилага, когато не може да се използва друго лечение, след неуспех на конвенционалната терапия, при потвърдена чувствителност на патогена към ципрофлоксацин съгласно официалното ръководство, след внимателно оценяване на съотношението полза/риск. Използването на ципрофлоксацин при определени 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.

Свърхчувствителност

Свърхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции могат да се появят след първоначално прилагане на еднократна доза (вж. точка 4.8) и могат да са животозастрашаващи. При поява на такива реакции приложението на ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Мускулно-скелетна система

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

Тендинит и разкъсване на сухожилие

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

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



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

Фоточувствителност

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

Централна нервна система

Известно е, че хинолоните провокират гърчове или понижават 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). Възможна е поява на психични реакции след първото приложение 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. В тези случаи лечението се прекратява незабавно.

Периферна невропатия

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

Нарушения на зрението

При нарушения на зрението или други проблеми с очите пациентите следва незабавно да се консултират със специалист по очни болести, тъй като може да са свързани с употребата на ципрофлоксацин.

Сърдечни нарушения

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

- синдром на вроден удължен QT интервал;
- едновременното приложение с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (например клас IA и III антиаритмици, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици);
- некоригирани електролитни нарушения (например хипокалиемия, хипомагниемия);
- сърдечно заболяване (например сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия).

Пациенти в старческа възраст и жените могат да проявят повишена чувствителност към лекарства, удължаващи QT интервала. Следователно при тези групи пациенти е необходимо повишено внимание при използване на флуорохинолони, включително и ципрофлоксацин (вж. точки 4.2 “Пациенти в старческа възраст”, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

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

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



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

Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след обмисляне 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 дисекция на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания предразполагащи:

- както за аневризма, така и за дисекция на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително;
- при аневризма и дисекция 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 дисекция на аортата и тяхното разкъсване може също да се повиши при пациенти, лекувани едновременно със системни кортикостероиди.

При внезапна болка в корема, гърдния 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.

Хипогликемия

Както при другите хинолони, има съобщения за хипогликемия най-често при диабетици, особено в при пациенти в старческа възраст. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при пациенти с диабет (вж. точка 4.8).

Дисгликемия

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

Стомашно-чревна система

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечението (включително до няколко седмици след лечението) може да е показател за животозастрашаващ, с възможен фатален изход колит, предизвикан от антибиотика, който налага незабавно лечение (вж. точка 4.8). При такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва незабавно да бъде прекратено и да се започне подходяща терапия. Прилагането на антиперисталтични медикаменти е противопоказано.

Бъбречна система

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

Увредена бъбречна функция

Понеже ципрофлоксацин се екскретира основно непроменен чрез бъбреците, е необходима корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне увеличение на нежеланите лекарствени реакции поради кумулиране на ципрофлоксацин.



Хепатобилиарна система

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

Дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа

При пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфатдехидрогеназа при прилагане на ципрофлоксацин се съобщава за хемолитични реакции. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. Потенциалната поява на хемолитична реакция трябва да се мониторира.

Резистентност

По време или след курса на лечение с ципрофлоксацин може да се изолират бактерии, които показват резистентност към ципрофлоксацин със или без клинично изявена суперинфекция. Особен риск от развитие на ципрофлоксацин-резистентни бактерии съществува 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. Едновременното приложение на ципрофлоксацин с лекарствени вещества, които се метаболизират от този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин) може да доведе до повишаване на плазмените им концентрации. Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. По тази причина пациентите, 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. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Метотрексат

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

Повлияване на лабораторните изследвания

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

Помощни вещества

Пшеничното нишесте може да съдържа само следи от глютен и се счита за безопасно при хора с цьолиакия.

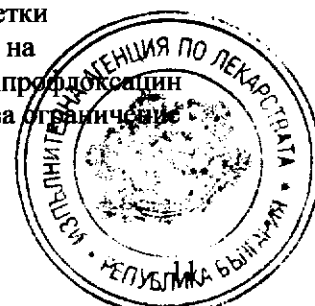
Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарства върху ципрофлоксацин:

Образуване на хелатни комплекси

Поливалентните катион-съдържащи лекарства и минералните добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфат-свързващите полимери (напр. севеламер или лантанов карбонат), сукралфат или антиацидни средства, силно буферизираните лекарства (напр. таблетки диданозин), съдържащи магнезий, алуминий или калций намаляват резорбцията на ципрофлоксацин при едновременно перорално приложение. По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага или 1-2 часа преди или поне 4 часа след тези продукти. Това ограничение не се отнася за антиацидни средства от групата на H₂-рецепторните блокери.



Храна и млечни продукти

Калцийт, съдържащ се в нормални храни, не повлиява значимо абсорбцията. Необходимо е да се избягва едновременния прием на млечни продукти или обогатени с минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен с калций портокалов сок) заедно с ципрофлоксацин, защото те могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин.

Пробенецид

Пробенецид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното прилагане на пробенецид и ципрофлоксацин води до повишаване на плазмената концентрация на ципрофлоксацин.

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала

Ципрофлоксацин, както и другите флуорохинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, които удължават QT интервала (например клас IA и III антиаритмични средства, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Метоклопрамид

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

Омепразол

Едновременното приложение на ципрофлоксацин и лекарства, съдържащи омепразол, води до леко намаление на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

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

Метотрексат

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

Теофилин

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

Други ксантинови производни

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

Фенитоин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишени или понижени плазмени концентрации на фенитоин, поради което се препоръчва мониториране на



лекарствените концентрации.

Циклоспорин

Наблюдава се преходно повишение на концентрацията на серумния креатинин, когато ципрофлоксацин и лекарства, съдържащи циклоспорин, се прилагат едновременно. Поради това често (два пъти седмично) се налага да се контролират концентрациите на серумния креатинин при тези пациенти.

Антагонисти на витамин К

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К може да доведе до повишаване на антикоагулантните му ефекти. Рискът може да варира в зависимост от основното заболяване, възрастта и общия статус на пациента, така че приносът на флуорохинолоните за увеличаване на INR (международен протромбинов индекс) е трудно да се оцени. Препоръчва се често мониториране на INR по време и непосредствено след едновременното прилагане 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 CYP450 1A2 изоензим, като флувоксамин, може да доведе до повишаване на AUC и C_{max} на дулоксетин. Въпреки че, не са налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти може да се очакват при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Ропинирол

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

Лидокаин

При здрави доброволци е доказано, че едновременната употреба на лекарства, съдържащи лидокаин, с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, намалява клирънса на интравенозния лидокаин с 22%. Въпреки че лечението с лидокаин се понася добре, възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, свързано с нежелани реакции, може да се прояви при едновременно приложение.

Клозапин

След едновременно прилагане 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 проследяване и съответно коригиране на дозата на клозапин по време и непосредствено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Силденафил

Максималната плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата „концентрация-време“ (AUC) на силденафил са се увеличили приблизително двукратно при здрави доброволци след перорална доза от 50 mg, дадена едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. По тази причина трябва да се внимава, когато се предписва ципрофлоксацин едновременно със силденафил, отчитайки възможните рискове и ползи.

Агомелатин

В клинични проучвания е доказано, че флувоксамин, като мощен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно увеличение на експозицията на агомелатин. Въпреки че, не са налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2, подобни ефекти може да се очакват при едновременно приложение (вж. "цитохром P450" в точка 4.4).



Золпидем

Едновременно прилагане на ципрофлоксацин може да повиши нивото на золпидем в кръвта, едновременната употреба не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни за прилагането на ципрофлоксацин при бременни жени не показват малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При прилагането на хинолони при животни по време на пренаталното им развитие и в ювенилна възраст са наблюдавани ефекти върху незрелия хрущял, поради което не може да се изключи възможността лекарството да причини увреждания на ставния хрущял на плода/фетуса (вж. точка 5.3).

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

Кърмене

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Нежеланите лекарствени реакции са класифицирани по честота и по система орган-клас.

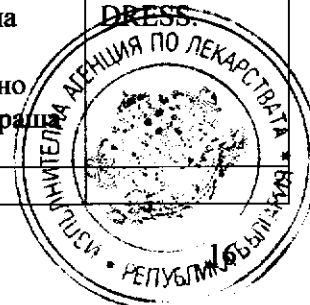
Системо-органна класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекции.			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия.	Левкопения; Анемия; Неутропения; Левкоцитоза; Тромбоцитопения; Тромбоцитемия.	Хемолитична анемия; Агранулоцитоза; Панцитопения (животозастрашаваща); Потискане на костния мозък (животозастрашаващо).	
Нарушения на имунната			Алергична реакция;	Анафилактична реакция;	



система			Алергичен оток / Ангиоедем.	Анафилактичен шок (животозастраша ващ) (вж. точка 4.4); Реакции, наподобяващи серумна болест.	
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретич ен хормон (SIADH).
Нарушения на метаболизма и храненето		Намален апетит.	Хипергликемия; Хипогликемия (вж. точка 4.4).		Хипогли- кемична кома (вж. точка 4.4).
Психични нарушения*		Психомотор- на хипер- активност / възбуда.	Объркване и дезориентация; Реакция на безпокойство; Абнормни сънища; Депресия (потенциално кулминираща в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4); Халюцинации.	Психотични реакции (потенциално кулминиращи в суицидни намерения/ мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4).	Мания, вкл. хипомания.
Нарушения на нервната система*		Главоболие; Замаяност; Нарушения на съня; Нарушения на вкуса.	Пара- и дизестезии; Хипоестезия; Тремор; Припадъци (вкл. епилептичен статус) (вж. точка 4.4); Световъртеж.	Мигрена; Нарушена координация; Нарушения на походката; Нарушения на обонянието; Интракраниална хипертония и <i>pseudotumor cerebri</i> .	Периферна невропатия и полиневропа тия (вж. точка 4.4).
Нарушения на очите*			Нарушения на зрението (напр. диплопия).	Нарушения на цветоусещането.	
Нарушения на ухото и лабиринта*			Тинитус; Загуба на слуха /увреждане на слуха.		
Сърдечни нарушения **			Тахикардия.		



					<i>pointes</i> (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT-интервала), ЕКГ с удължен QT интервал (вж. точка 4.4 и 4.9)
Съдови нарушения **			Вазодилатация; Хипотония; Синкоп.	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (вкл. астматични състояния).		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене; Диария.	Повръщане; Стомашно-чревни и коремни болки; Диспепсия; Газове;	Свързана с антибиотик диария, вкл. псевдомембранозен колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)	Панкреатит	
Хепато-билиарни нарушения		Повишени трансаминази; Повишен билирубин.	Чернодробно увреждане; Холестатичен иктер; Хепатит;	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив; Сърбеж; Уртикария;	Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии; Еритема мултиформе; Еритема нодозум; Синдром на Stevens-Johnson (потенциално животозастрашаващ); Токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаващ).	Остра генерализирана екзантемозна пустулоза (AGEP); Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми – DRESS.
Нарушения		Мускулно-	Миалгия;	Мускулна	



на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		скелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите); Артралгия.	Артрит; Повишен мускулен тонус и крампи.	слабост; Тендинит; Разкъсване на сухожилия (предимно на Ахилесовото сухожилие) (вж. точка 4.4); Обостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4).	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увреждане на бъбреците.	Бъбречна Недостатъчност; Хематурия; Кристалурия (вж. точка 4.4); Тубулоинтерстициален нефрит.		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения; Повишена температура.	Оток; Изпотяване (хиперхидроза).		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта.	Повишена амилаза.		Увеличен INR (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К)

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

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

Педиатрична популация

Представената по-горе честота на артропатия (артралгия, артрит) се отнася за данните от проучвания при възрастни. Съобщава се, че при деца артропатията се среща по-често (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 28903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за единични случаи на предозиране - след прилагане на доза от 12 g се наблюдават леки симптоми на интоксикация; предозиране с 16 g ципрофлоксацин е довело до остра бъбречна недостатъчност. Симптомите на предозиране включват: замаяност, тремор, главоболие, умора, припадъци, халюцинации, объркване, абдоминален дискомфорт, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност. Освен рутинните спешни мерки, напр. изпразване на стомаха, последвано от приложение на медицински въглен, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на рН на урината и ако се налага, подкиселяване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Калций или магнезий-съдържащите антиацитиди могат теоретично да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране. Само малко количество ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

Прилага се симптоматично лечение. Трябва да се наблюдава ЕКГ, поради възможност за удължаване на QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални продукти за системно приложение. Хинолони. Флуорохинолони. АТС код: J01MA 02

Механизъм на действие

Ципрофлоксацин като флуорохинолоново антибактериално средство осъществява бактерицидно действие чрез инхибиране на топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, необходими за репликацията, транскрипцията, репарирването и рекомбинацията на бактериалната ДНК.

Съотношение PK/PD:

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

Механизъм на резистентността

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

Непропускливост на клетъчните мембрани и/или нарушена ефлуксна помпа на активната съставка са механизми на резистентност, които оказват вариабилни ефекти върху чувствителността към флуорохинолони, зависещи от физикохимичните свойства на различните активни съставки в този клас и афинитет на транспортните системи към отделните активни съставки. Всички *in vitro* механизми на резистентност обикновено се наблюдават в клиничната практика. Механизми на резистентност, които инактивират други антибиотици, като пропускливост на мембраните (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на модификация на мишените могат да променят чувствителността към ципрофлоксацин. Има съобщения за плазменомедирана резистентност, кодирана чрез *qnr*-гени.

Спектър на антибактериална активност:



Следните гранични стойности разделят чувствителните щамове от щамове с умерена чувствителност и последните от резистентните щамове:

Препоръки на EUCAST

Микроорганизъм	Чувствителен	Резистентен
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1 \text{ mg/l}$	$R > 1 \text{ mg/l}$
<i>Haemophilus influenzae</i> и <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.* - гранични стойности за ципрофлоксацин са свързани с терапия във високи дози.

* Граничните стойности, които не са свързани с определен вид, са определени основно на база данните за PK/PD и са независими от разпределението на MIC за отделните щамове. Следва да се използват само за щамове, за които няма определена индивидуална гранична стойност, но не и за щамове, при които не се препоръчва изследване на чувствителността.

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

In vitro-чувствителност към ципрофлоксацин: (за *Streptococcus spp.* вж. точка 4.4).

СТАНДАРТНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i>* <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>* <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i>* <i>Shigella spp.</i>* <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>



<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.</i> (2)
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Burkholderia cepacia</i> +* <i>Campylobacter spp.</i> +* <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> *
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
ДОКАЗАНО-РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ
<u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>С изключение на написаните по-горе</i>
<u>Други микроорганизми</u> <i>Mycoplasma</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при установени клинични показания + Честота на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни-членки на ЕС (\$): Естествена междинна чувствителност при отсъствие на придобити механизми на резистентност (1): Проучванията са проведени при експериментално предизвикани инфекции при животни чрез инхалиране на спори на <i>Bacillus anthracis</i> ; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в



организма под инфекциозната доза. Препоръчаното използване при хора се основава предимно на *in vitro* чувствителността и на експерименталните данни при животни, заедно с ограничените данни при хора. Приема се, че при възрастни двумесечният курс на лечение с перорален ципрофлоксацин в доза 500 mg 2 пъти на ден е ефикасен за предпазване от антраксна инфекция при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи по отношение лечението на антракс.

(2): Метицилин-резистентният *S. aureus* много често експресира едновременно резистентност към флуорохинолони. Честотата на резистентност към метицилин е около 20 до 50% сред всички видове стафилококи и е обикновено по-висока при нозокомиалните изолати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на еднократни дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg таблетки, ципрофлоксацин се резорбира бързо и в голяма степен и основно в тънкото черво, като достига максимални серумни концентрации след 1-2 часа.

Еднократните дози в интервала 100–750 mg водят до зависими от дозата максимални серумни концентрации (C_{max}) между 0,56 и 3,7 mg/l. Серумните концентрации нарастват пропорционално с дозите до 1000 mg.

Абсолютната бионаличност е около 70 - 80%.

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

Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с плазмените протеини е ниско (20-30%). Ципрофлоксацин се намира в плазмата основно в нейонизирана форма и има голям обем на разпределение в стационарно състояние от 2–3 l/kg телесно тегло. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани, като напр. бял дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синуси, възпалителни лезии (везикуларна течност от кантаридин-индуцирани кожни мехури) и уrogenиталния тракт (урина, простата, ендометриум), където се достигат общи концентрации, надвишаващи тези в плазмата.

Биотрансформация

Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като: дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). Метаболитите притежават антимикробна активност, по-слаба от непроменения ципрофлоксацин. Ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензимите.

Елиминиране

Ципрофлоксацин се екскретира до голяма степен непроменен през бъбреците и в по-малка степен - чрез фекалиите.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	Фекалии
Ципрофлоксацин	44,7	25
Метаболити (M1-M4)	11,3	7,5

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



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

Педиатрични пациенти

Данните относно фармакокинетиката при педиатрични пациенти са ограничени.

В проучване при деца над едногодишна възраст се установява, че C_{max} и AUC не зависят от възрастта. Не се наблюдава значимо повишаване на C_{max} и AUC след многократно прилагане (10 mg/kg 3 пъти на ден).

След едночасова интравенозна инфузия на доза от 10 mg/kg при 10 деца с тежък сепсис C_{max} е 6,1 mg/l (интервал 4,6 - 8,3 mg/l) при деца на възраст под 1 година и 7,2 mg/l (интервал 4,7 - 11,8 mg/l) при деца на възраст между 1 и 5 години. Стойностите на AUC за съответните възрастови групи са съответно 17,4 mg/h/l (интервал 11,8 - 32 mg/h/l) и 16,5 mg/h/l (интервал 11 - 23,8 mg/h/l).

Тези стойности са в границите на съобщаваните при възрастни при прилагане на терапевтични дози. Популационният фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с различни инфекции прогнозира средно време на полуживот около 4-5 часа и бионаличност на пероралната суспензия в границите на 50 до 80%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност след еднократно и многократно прилагане, канцерогенен потенциал или репродуктивна токсичност.

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

Поносимост по отношение на ставите:

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро

Микрокристална целулоза
Пшенично нишесте
Натриев нишестен гликолат
Магнезиев стеарат
Талк

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титаниев диоксид (E171)
Лактоза монохидрат
Макрогол
Триацетин/глицерол триацетат

6.2 Несъвместимости



Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

5 (пет) години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка

10 филмирани таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио.

Вторична опаковка

1 блистер в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД

ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020501

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

18.06.2002/30.11.2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Март 2021.

