ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20000297
Разрешение № 73229 26-10-2026
BG/MA/MP - ... /
Одобрение № ... /

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксацин Актавис 500 mg филмирани таблетки
Ciprofloxacin Actavis 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с активно действие:
Всяка таблетка съдържа 30 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки с черта от едната страна, със светлозелен цвят.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Филмираните таблетки Ципрофлоксацин Актавис са предназначени за лечение на следните инфекции (вж. точка 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението е необходимо да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин, като трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, причинени от Грам-отрицателни бактерии:
  - обостряне на хронична обструктивна белодробна болест. При обостряне на хронична обструктивна белодробна болест Ципрофлоксацин Актавис трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
  - бронхопулмонални инфекции при муковисцидоза или при бронхиектазна болест;
  - пневмония.
- Хроничен супуративен отит на средното ухо.
- Екзацербация на хроничен синуит, особено ако е причинен от Грам-отрицателни бактерии.
- Инфекции на пикочните пътища:
  - Неусложнен остър цистит. При неусложнен остър цистит Ципрофлоксацин Актавис трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
  - Остър пиелонефрит.
  - Усложнени инфекции на пикочните пътища.

- Бактериален простатит;

- Инфекции на гениталния тракт:
  - Гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae* .
  - Орхиепидидимит, включително случаи, причинени от *Neisseria gonorrhoeae*.
  - Възпалително заболяване на тазовите органи, причинено от *Neisseria gonorrhoeae*.

  При по-горните инфекции на гениталния тракт, дори когато е известно, че са причинени от *Neisseria gonorrhoeae*, е особено важно да се провери наличие на резистентност към ципрофлоксацин и да се потвърди чувствителността въз основа на лабораторно изследване.
- 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 инфекции при пациенти с неутропения. Ципрофлоксацин може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с повишена температура, когато се предполага, че причината е бактериална инфекция.
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis.*
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение).

Деца и юноши

- Бронхопулмонални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa* при пациенти с муковисцидоза.
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит.
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение).

Ципрофлоксацин може да се използва за лечение на тежки инфекции при деца и юноши, когато се счита, че това е необходимо.
Лечението трябва да се провежда само от лекари с опит в лечението на муковисцидоза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. точка 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозировката се определя от показанието, 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 клиничната картина и данните от бактериологичното 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. възпалително заболяване 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 патогена.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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	Остро обостряне на хроничен синуит	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	Неусложнен остър 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, остър 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)
	Бактериален 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, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae*	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Орхиепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи, включително случаи, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae*	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. *Shigella spp.*, различни от *Shigella dysenteriae* тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците	500 mg 2 пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от *Shigella dysenteriae* тип 1	500 mg 2 пъти дневно	5 дни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

	Диария, причинена от *Vibrio cholerae*	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, причинени от Грам-отрицателни бактерии		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
Лечение или профилактика на инфекции при пациенти с тежка неутропения и 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 *Neisseria meningitidis*		500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
Инхалаторен антракс – за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, 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 дена след потвърждаване на експозиция на *Bacillus anthracis*

Педиатрична популация

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Муковисцидоза	20 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до максимум 750 mg на доза.	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит	10 mg/kg телесно тегло 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 вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да	10 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно до максимум 500 mg на доза.	60 дена след потвърждаване на експозиция на *Bacillus anthracis*

започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт.		
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.

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

Креатининов клирънс [ml/min/1,73 m²]	**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

Чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с увредена чернодробна функция.

Няма данни от клинични проучвания за необходимата дозировка при деца и подрастващи с увредена бъбречна и/или чернодробна функция.

Начин на приложение
Таблетките се приемат без да се дъвчат с повече течност, независимо от приема на храна. Ако се приемат на празен стомах, активното вещество се резорбира по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин може да се приемат по време на хранения, съдържащи млечни продукти или обогатени с минерали напитки. Въпреки това таблетките ципрофлоксацин не трябва да се прилагат едновременно с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали напитки (напр. обогатен с калций портокалов сок), когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията. Следователно таблетките ципрофлоксацин трябва да се прилагат 1-2 часа преди, или най-малко 4 часа след млечни продукти или обогатени на минерали напитки, когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията, като се препоръчва за лекарства, съдържащи калций (вж. точка 4.5, параграф Храна и млечни продукти).

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 и когато е възможно да продължи перорално.

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Тежки инфекции и смесени инфекции с Грам-положителни и анаеробни патогени
Монотерапията с ципрофлоксацин не е подходяща 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 със Streptococcus pneumoniae)
Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради недостатъчна ефикасност.

Инфекции на гениталния тракт
Флуорохинолон-резистентната *Neisseria gonorrhoeae* може да причини орхиепидидимит, гонококов уретит, цервицит и възпалително заболяване на тазовите органи.
По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гоноков уретрит или цервицит, само ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae.* При орхиепидидимит и тазова възпалителна болест, ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи ципрофлоксацин-резистентна *Neisseria gonorrhoeae.* Ако не се постигне клинично подобрение след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Инфекции на пикочните пътища
Резистентността към флуорохинолони на *Escherichia coli,* най-честите патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища, варира в целия Европейски съюз. Препоръчително е предписващите лекари да вземат предвид разпространението на локалната резистентност на *Escherichia coli* към флуорохинолони.
Очаква се еднократната доза ципрофлоксацин, която може да се използва при неусложнен цистит при жени в менопауза, 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 по време на пътуване
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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Инхалаторен антракс
Данните при хора са ограничени. 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.

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 муковисцидоза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Установено е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия на носещите телесна маса стави при 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 с времето 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 (вж. точка 4.8).

Бронхопулмонални инфекции при муковисцидоза
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.

Свръхчувствителност
Свръхчувствителност 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.

Сърдечно-съдови и мозъчносъдови ефекти
Съобщавани са случаи на синдром на Кунис при пациенти, лекувани с Ципрофлоксацин Актавис (вижте точка 4.8). Синдромът на Кунис се описва със сърдечно-съдови симптоми, възникващи вследствие на реакция на свръхчувствителност, свързана със стесняване на коронарните артерии и потенциално водеща до миокарден инфаркт.

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.

Тендинит и разкъсване на сухожилие

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

Тендинит 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.

Нарушения на зрението

Ако се наблюдават увреждане на зрението или някакви ефекти върху очите пациентите трябва да бъдат консултирани незабавно от специалист по очни болести.

Пациенти с миастения гравис

Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (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 употреба 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).

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 дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan, или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително

- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

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

Гърчове
Ципрофлоксацин, подобно на другите хинолони, може да провокира поява на гърчове или да понижи прага за поява на гърчове. Наблюдавани са случаи на статус епилептикус.
Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които са предразположени към гърчове. При поява на гърчове лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

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

Психични реакции
Възможна е поява на психични реакции след първото приложение на ципрофлоксацин. Много рядко при започване на лечение с ципрофлоксацин за пръв път могат да се наблюдават психични реакции. В редки случаи депресията или психозата могат да прогресират до суицидни идеации и мисли, кулминиращи в опит за самоубийство или самоубийство. В тези случаи лечението се прекратява незабавно.

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

- вроден синдром на удължен QT интервал;
- едновременно приложение с лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмици клас Ia и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици).
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия);
- сърдечно-съдови заболявания (сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда, брадикардия)

Пациенти в старческа възраст и жени са по-чувствителни към средства, които удължават QTc интервала, поради което се изисква повишено внимание, когато при тези популации пациенти се използва ципрофлоксацин (вж. точки 4.2 *Пациенти в старческа възраст*, 4.5, 4.8 и 4.9).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Дисгликемия

Както при всички хинолони, се съобщава 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. точка4.8). При такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва незабавно да бъде прекратено и да се започне подходяща терапия. Прилагането на антиперисталтични медикаменти е противопоказано.

Бъбречна и пикочна 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.

Нарушена бъбречна функция

Ципрофлоксацин в голяма степен се екскретира непроменен чрез бъбреците. При пациенти с нарушена бъбречна функция е необходима корекция на дозировката, както е описано в точка 4.2, за да се избегне повишена честота на нежеланите лекарствени реакции вследствие 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. 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 *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 мониторирани за клинични симптоми на предозиране и може да се наложи определяне на плазмените им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

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

Помощни вещества
Лактоза
Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Натрий
Ципрофлоксацин Актавис съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други лекарства върху ципрофлоксацин:

Лекарствени продукти, удължаващи 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 (например клас Ia и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Образуване на хелатни комплекси
Многовалентните катион-съдържащи лекарства и минералните добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфат-свързващите полимери (напр. севеламер или лантанов карбонат), сукралфат или антиацидни средства, силно буферираните лекарства (напр. таблетки диданозин), които съдържат 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 H_2-рецепторните блокери.

Храна и млечни продукти
Калцият, съдържащ се в храните, не повлиява значимо резорбцията на ципрофлоксацин (перорално).
Следователно таблетките ципрофлоксацин могат да се приемат по време на хранения, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Въпреки това таблетките ципрофлоксацин, прилагани едновременно с млечни продукти или обогатени на минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен на калций портокалов сок), когато тези продукти или напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията, могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин.
Поради това трябва да се избягва едновременният прием на млечни продукти или обогатени на минерали напитки, приемани самостоятелно отделно от храненията, с таблетките ципрофлоксацин и таблетките ципрофлоксацин трябва да се прилагат или 1-2 часа преди, или най-малко 4 часа след млечни продукти или обогатени на минерали напитки, когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията, както се препоръчва за лекарства, съдържащи калций (вж. точка 4.2).
Вижте също параграфа по-горе Образуване на хелатни комплекси.

Пробенецид
Пробенецид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното приложение на пробенецид и ципрофлоксацин води до повишаване на плазмените концентрации на ципрофлоксацин.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Метоклопрамид
Метоклопрамид ускорява абсорбцията на ципрофлоксацин (перорално) което съкращава времето за достигане на максимална плазмена концентрация. Не се наблюдава ефект върху бионаличността на ципрофлоксацин.

Омепразол
Едновременното приложение на ципрофлоксацин и омепразол съдържащи продукти слабо понижава стойностите 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 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 концентрации 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 плазмената 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
При едновременно приемане на ципрофлоксацин с циклоспорин съдържащи продукти се наблюдава преходно повишаване на концентрациите на креатинин в серума. При тези пациенти е необходимо серумните концентрации на креатинин да се проследяват често (два пъти седмично).

Антагонисти на витамин К
Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонисти 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 за кратко непосредствено след едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К (напр. варфарин,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Глибенкламид
В отделни случаи едновременното приложение на ципрофлоксацин и глибенкламид-съдържащи продукти може да потенцира действието на глибенкламид и да доведе до хипогликемия.

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

Ропинирол
Данните от 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 с 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 установено, че едновременното приложение на лидокаин-съдържащи продукти с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2 води до понижаване на клирънса на интравенозно приложения лидокаин с 22%. Лечението с лидокаин е понесено добре, но възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, свързано с поява на нежелани лекарствени реакции може да се наблюдава при едновременното им приложение.

Клозапин
След едновременно прилагане на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни, плазмените 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
При здрави доброволци след перорално прилагане на доза от 50 mg силденафил едновременно с 500 mg ципрофлоксацин C_{max} и AUC на силденафил се повишават приблизително двукратно. Изписването на силденафил заедно с ципрофлоксацин изисква внимание и преценка на съотношението полза/риск.

Агомелатин
В клинични проучвания е установено, че флувоксамин, като силен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно повишаване на експозицията на агомелатин. Въпреки, че няма налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, който е умерен инхибитор на CYP450 1A2, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение (вж. "Цитохром P450" в точка Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Золпидем
Едновременното приложение с ципрофлоксацин може да повиши концентрациите на золпидем в кръвта и 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 при хора (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 времето за реакция. По тази причина способността за шофиране и работа с машини може да е нарушена.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

Честотата на нежеланите реакции е класифицирана както следва: много чести (≥ 1/10), чести (≥ 1/100 до <1/10), нечести (≥ 1/1 000 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).

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекции			
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (животозастраша-ваща) Потискане на костния мозък (животозастраша-ващо)	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция Алергичен оток /ангиоедем	Анафилактична реакция Анафилактичен шок (живото-застрашаващ) (вж. точка 4.4) Реакции, наподобяващи серумна болест	
Нарушения на ендокринната система					Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * КИ * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
					хормон (SIADH)
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипергликемия Хипогликемия (вж. точка 4.4)		Хипоглике-мична кома (вж. точка 4.4)
Психични нарушения*		Психомоторна хиперактивност /възбуда	Обърканост и дезориентация Реакция на безпокойство Патологични сънища Депресия (възможно е да кулминира в суицидни идеи/поведение или суицидни опити и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4) Халюцинации	Психотични реакции (вж. точка 4.4) (възможно е да кулминира в суицидни идеи/поведение или суицидни опити и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4)	Мания, хипомания
Нарушения на нервната система*		Главоболие Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса	Пара-и дизестезия Хипоестезия Тремор Гърчове (вкл. статус епилептикус) (вж. точка 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушена координация Нарушена походка Нарушено обоняние Интракраниална хипертония и pseudotumor cerebri	Периферна невропатия (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		Камерна аритмия и torsades de pointes (съобщава-ни предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала), удължен QT на ЕСГ (вж. точки 4.4, 4.9) Спиране на сърцето

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Съдови нарушения**			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (вкл. астматични състояния)		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане Стомашно-чревна и коремна болка Диспепсия Газове	Свързан с антибиотик колит, вкл. псевдомембрано-зен колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)	Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишени трансаминази Повишен билирубин	Чернодробно увреждане Холестатичен иктер Хепатит	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастраша-ваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж Уртикария	Реакции на фоточувствител-ност (вж. точка 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Синдром на Stevens- Johnson (потенциално животозастраша-ващ) Токсична епидермална некролиза (потенциално живото-застрашаваща)	Остра генерализира на екзантемато-зна пустулоза (AGEP), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителна та тъкан*		Мускулно-скелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите) Артралгия	Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и крампи	Мускулна слабост Тендинит 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) Тубулоинтерсти-циален нефрит		

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Системо-органни класове	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения Повишена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Повишена амилаза		Повишени стойности на международ-ното нормализи-рано съотношение (INR) (при пациенти на терапия 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 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 концентрацията и увреждане на слуха, зрението, вкуса и обонянието) във връзка с употребата на хинолони и флуорохинолони, в някои случаи, независимо от вече съществуващите рискови фактори (вж. точка 4.4).

**При пациентите, приемащи флуорохинолони, са съобщени случаи на аневризма и дисекация 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 по проучвания при възрастни. При деца артропатията се среща често (виж 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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Има съобщения за единични случаи на предозиране. След прилагане на доза от 12 g са съобщени леки симптоми на интоксикация. Остро 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 мерки, като предизвикване на повръщане, последвано от прием на медицински въглен се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на pH на урината и ако се налага, подкисляване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Калций и магнезий съдържащите антиацидни теоретично могат да редуцират абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране.

Само малко количество ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.
В случай на предозиране се провежда симптоматично лечение. Задължително се мониторира ЕКГ, поради възможността за удължаване на QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група – Флуорохинолони, АТС код: J01MA02

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

Съотношение фармакокинетика/фармакодинамика:
Ефикасността зависи основно от съотношението между максималната плазмена концентрация (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (МИК) на ципрофлоксацин за бактериалния патоген и съотношението между площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) и МИК.

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 клиничните изолати. Механизми на резистентност, които инактивират други антибиотици, като нарушена пропускливост на мембраните (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс, могат да променят чувствителността към ципрофлоксацин. Има съобщения за плазмид-медиирана резистентност, кодирана чрез qnr-гени.

Гранични стойности за изпитване за чувствителност
Тълкувателните критерии за MIC (минимална инхибираща концентрация) за изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изследване на антимикробната чувствителност (EUCAST) за левофлоксацин и са изброени тук:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Разпространението на придобитата резистентност може да варира според географското разположение и във времето за определени видове микроорганизми и е желателно да се използват локалните 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 поне при някои видове инфекции.

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

СТАНДАРТНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми *Bacillus anthracis (1)*
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Aeromonas spp.* *Brucella spp.* *Citrobacter koseri* *Francisella tularensis* *Haemophilus ducreyi* *Haemophilius 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($)* *Mycoplasma pneumoniae($)*
МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е 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*
ДОКАЗАНО-РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми *Actinomyces*

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Enteroccus faecium *Listeria monocytogenes*
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми *Stenotrophomonas maltophilia*
Анаеробни микроорганизми *С изключение на написаните по-горе*
Други микроорганизми *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealitycum*
* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при одобрените клинични показания + Честота на резистентност ≥ 50% в една или повече страни-членки на ЕС ($): Естествена интермедиерна чувствителност при отсъствие на придобити механизми на резистентност (1): Проучванията са проведени при експериментално предизвикани инфекции при животни чрез инхалиране на спори на *Bacillus anthracis*; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчваното 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 едновременна 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 екстензивно в голяма степен и основно в тънкото черво, като достига максимални плазмени концентрации след 1-2 часа.

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

Абсолютната бионаличност е около 70 - 80%.

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

Разпределение

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

Биотрансформация

Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

формилципрофлоксацин (M4). Метаболитите притежават антимикробна активност *in-vitro*, 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. Времето на полуживот при лица с нормална бъбречна функция е приблизително 4-7 часа.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	**Фекалии**
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (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. Около 1% от дозата се екскретира чрез жлъчката. В жлъчката ципрофлоксацин е във високи концентрации.

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 – 32,0 mg/h/l) и 16,5 mg/h/l (интервал 11,0 - 23,8 mg/h/l).

Тези стойности са в границите на съобщаваните при възрастни при прилагане на терапевтични дози. 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

Неклиничните 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 и фототуморогенен ефект на ципрофлоксацин *in vitro*. Ефектът е съпоставим с този на други гиразни инхибитори.

Поносимост по отношение на ставите:
Както е съобщено за други гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при животни, 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 съзрели 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 все още се наблюдават и след 5 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Натриев нишестен гликолат
Манитол
Микрокристална целулоза
Колоиден, безводен силициев диоксид
Талк
Магнезиев стеарат
Филмово покритие (Опадрай II 85F 18422, бял; хинолин жълт E104, патент син E131)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.
Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

По 10 броя филмирани таблетки в блистер от прозрачно оранжево PVC/Al фолио.
По 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

Тева Фарма ЕАД
ул. „Люба Величкова“ № 9, 1407 София
България

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20000294

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

Дата на първо разрешаване: 08.06.2000 г.
Дата на последно подновяване: 22.12.2010 г.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

20.08.2026