

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPRIN® 200 mg/100 ml solution for infusion
ЦИФИН 200 mg/100 ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество:

ЦИФИН инфузионен разтвор 200 mg/100 ml: всяка бутилка съдържа ciprofloxacin 200 mg в 100 ml инфузионен разтвор.

200 mg ЦИФИН инфузионен разтвор съдържа 15,4 mmol NaCl (15,4 mmol Na и 15,4 mmol Cl)

За пълния списък на помощните вещества вижте 6.1

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Външен вид: бистър, безцветен до бледо жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ЦИФИН инфузионен разтвор е предназначен за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението трябва да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин.

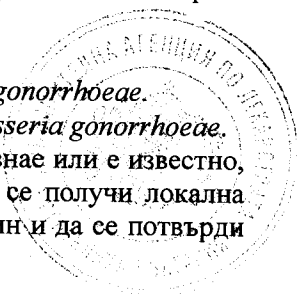
Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища с Грам-отрицателни бактерии
- Обостряне на хронична обструктивна белодробна болест
- бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазна болест
- пневмония

- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
 - Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
 - Инфекции на пикочните пътища
 - 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 се знае или е известно, че са причинени от *Neisseria gonorrhoeae* е особено важно да се получи локална информация за наличието на резистентност към ципрофлоксацин и да се потвърди чувствителността въз основа на лабораторно изследване.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20 000 275
Разрешение №	П - 10664 / 07. 09. 2010
Одобрение №/.....



- Инфекции на стомашно-чревния тракт (т.н. диария на пътешествениците)
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
- Малигнен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Лечение на инфекции при пациенти с неутропения
- Профилактика на такива при пациенти с неутропения
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)

Деца и юноши

- Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и 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 бъде започнато само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

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

След започване на лечението интравенозно, може да се премине на перорално лечение с таблетки или суспензия, ако има клинични показания за това и по преценка на лекуващия лекар. Интравенозното лечение трябва да се последва от перорално приложение възможно най-бързо.

В тежки случаи, ако пациентът не може да приема таблетки (напр. пациенти на ентерално хранене) се препоръчва да се започне лечение с интравенозен ципрофлоксацин докато стане възможно преминаването към перорално приложение.

Лечението на някои инфекции (напр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) може да изисква по-високи дози ципрофлоксацин и едновременното приложение на други подходящи антибактериални средства.

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

Възрастни

Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (включваща преминаване към перорално лечение, колкото е възможно по-скоро)
Инфекции на долните дихателни пътища		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Остро обостряне на хроничен синусит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Малигнен външен отит	400 mg три пъти дневно	28 дни до 3 месеца
Инфекции на пикочните пътища	Усложнен и неусложнен пиелонефрит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 21 дни, може да бъде продължено до повече от 21 дни в определени случаи (напр. абцеси)
	Простатит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	2 до 4 седмици (остър)
Инфекции на гениталния тракт	Орхиепидидимит и възпалителни заболявания на тазовите органи	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Най-малко 14 дни
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интраабдоминални инфекции	Диария, причинена от бактериални патогени, включително <i>Shigella</i> spp. различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на тежка диария на пътешествениците	400 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	400 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholera</i>	400 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифоидна треска	400 mg два пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		400 mg два пъти дневно до 400 mg три	7 до 14 дни

Инфекции на костите и ставите	пъти дневно 400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	максимално 3 месеца
Лечение на инфекции или за профилактика на инфекции при пациенти с неутропения Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство.	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията
Инхалаторен антракс – за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които се нуждаят от парентерално лечение. Прилагането на лекарството трябва да започне максимално скоро след подозиран или потвърден контакт.	400 mg два пъти дневно	60 дни след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>

Деца и юноши

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (включваща преминаване към перорално лечение, колкото е възможно по-скоро)
Кистозна фиброза	10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимум 400 mg на доза	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит	6 mg/kg телесно тегло три пъти дневно до 10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимум 400 mg на доза.	10 до 21 дни
Инхалаторен антракс – за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които се нуждаят от парентерално лечение. Прилагането на лекарството трябва да започне максимално скоро след подозиран или потвърден контакт.	10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно с максимум 400 mg на доза.	60 дена след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>
Други тежки инфекции	10 mg/kg телесно тегло три пъти дневно с максимум 400 mg на доза.	В зависимост от типа на Инфекциите

Гериатрични пациенти

Гериатричните пациенти трябва да получават доза в зависимост от тежестта на заболяването им и креатининовия клирънс.

Бъбречно и чернодробно увреждане

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

Креатининов клирънс [mL/min/1.73 m ²]	Серумен креатинин [μmol/L]	Интравенозна доза [mg]
>60	<124	Вж. обичайните дози
30-60	124 до 168	200-400 mg на всеки 12 h
<30	>169	200-400 mg на всеки 24 h
Пациенти на хемодиализа	>169	200-400 mg на всеки 24 h (след диализа)
Пациенти на перитонеална диализа	>169	200-400 mg на всеки 24 h

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Няма проучвания за прилагане при деца с увредена бъбречна и/или чернодробна функции.

Начин на приложение

ЦИФИН инфузионен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба. Не трябва да се използва ако е мътен.

ЦИФИН инфузионен разтвор трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия. При деца продължителността на инфузията е 60 минути.

При възрастни продължителността на инфузията е 30 минути за 200 mg ЦИФИН за инфузия.

Бавната инфузия през голяма вена ще сведе до минимум неприятното усещане за пациента и ще намали риска от раздразване на вената.

Инфузионният разтвор може да се влива или директно или след като се смеси с друг съвместим инфузионен разтвор (вж. точка 6.2).

4.3. Противопоказания

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тежки инфекции и смесени инфекции с Грам-положителни и анаеробни патогени
Ципрофлоксацин не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, които биха могли да се дължат на Грам-положителни или анаеробни патогени. При подобни инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства.

Стрептококови инфекции (включително стрептококова пневмония)
Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради недостатъчна ефикасност.

Инфекции на гениталния тракт

Орхиоепидидимит и възпалително заболяване на тазовите органи могат да се причинят от флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с друго подходящо антибактериално средство освен ако може да се изключи ципрофлоксацин резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрене след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Интраабдоминални инфекции

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

Диария на пътешествениците

При избора на ципрофлоксацин трябва да се има предвид информацията за 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 данните за чувствителността *in-vitro* и експериментални данни при животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се съобразят с националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

Деца и юноши

При употребата на ципрофлоксацин при деца и юноши трябва да спазва 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 незрели животни.

Данните за безопасност от рандомизирано, двойно-сляпо проучване на 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 честота на вероятно свързана с лекарството артропатия (установена на база клинични симптоми и оплаквания, свързани със ставите) до ден +42 7,2 % и 4,6 %. Съответно честотата на свързаната с лекарството артропатия след едногодишно проследяване е 9,0 % и 5,7 %. Увеличението на честотата на вероятно свързаната с лекарството артропатия с времето не се различава статистически значимо между групите. Лечението трябва да се започва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск поради вероятността от нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани.

Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза

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

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

Лечение с ципрофлоксацин при инфекции на пикочните пътища трябва да се обмисли, когато не може да се приложи друго лечение и трябва да се базира на резултатите от микробиологичните изследвания.

В клиничните проучвания са включени деца и юноши на възраст между 1 и 17 години.

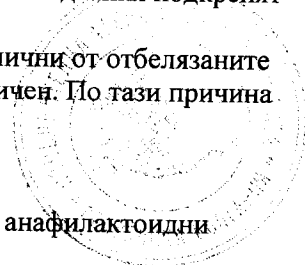
Други определени тежки инфекции

Други тежки инфекции съгласно официалното ръководство или след внимателно оценяване на съотношението полза/риск, когато не може да се използва друго лечение или след неуспех на конвенционалната терапия и когато резултатите от микробиологичните изследвания подкрепят използването на ципрофлоксацин.

Използването на ципрофлоксацин при 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 еднократна доза (вж. точка 4.8) и могат да са животозастрашаващи. При поява на такава реакция ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Мускулно-скелетната система

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 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 или разкъсване на сухожилие (особено Ахилесовото сухожилие), понякога двустранно може да се развие при прилагане на ципрофлоксацин, още след първите 48 часа на лечение. Рискът за патологично засягане на сухожилията може да е по-висок при пациенти в старческа възраст или при пациенти, едновременно лекувани с кортикостероиди (вж. точка 4.8). Лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено при всеки симптом на тендинит (напр. болезнен оток, възпаление). Трябва да се осигури покой на засегнатия крайник. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.8).

Фоточувствителност

Установено е, че ципрофлоксацин причинява реакции на фоточувствителност. Пациентите, които приемат ципрофлоксацин трябва да бъдат посъветвани да избягват директно излагане на силна слънчева светлина, както и на 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. 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 появата на психични реакции след първото приложение на ципрофлоксацин. В редки случаи е възможно депресията или психозата да прогресират до самозастрашаващо поведение. В тези случаи лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати.

Случаи на полиневропатия (въз основа на неврологични симптоми като болка, парене, сетивни нарушения или мускулна слабост, самостоятелно или в комбинация) са докладвани при пациенти, получаващи ципрофлоксацин.

Прилагането на ципрофлоксацин трябва да се прекрати при пациенти със симптоми на невропатия, включваща болка, парене, парестезии, изтръпване и/или слабост за да се предотврати развитие на необратимо състояние (вж. точка 4.8).

Сърдечни нарушения

Тъй като ципрофлоксацин е свързан със случаи на удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8), трябва да се прилага внимателно при лечение на пациенти с риск от аритмия тип torsades de pointes.

Стомашно-чревна система

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечението (включително до няколко седмици след лечението) може да показва колит, свързан с антибиотик (животозастрашаващ с възможен фатален изход), 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 лекарства е противопоказано в такива случаи.

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 и трябва да се избягва прекалено алкализиране на урината.

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 белези и симптоми на чернодробно заболяване (като анорексия, иктер, тъмна урина, сърбеж или болезненост в корема).

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Съобщавани са хемолитични реакции при прилагането на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. В този случай потенциалната поява на 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. Може да има особен риск от развитие на ципрофлоксацин-резистентни бактерии 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 и по този начин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на едновременно прилагани вещества, които също се метаболизират от този ензим (напр. теофилин, клозапин, ропинириол, тизанидин). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. По тази причина пациентите, приемащи такива вещества едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно мониторираны за клинични симптоми на предозиране и може да се наложи определяне на серумните им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Метотрексат

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

Повлияване на лабораторни изследвания

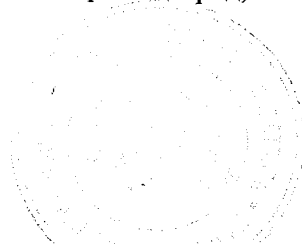
Активността *in vitro* на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да доведе до фалшиво отрицателни микробиологични резултати на проби от пациенти, които по настоящем приемат ципрофлоксацин.

Реакции на мястото на инжектиране

Има съобщения за локални реакции на мястото на инжектиране при интравенозно приложение на ципрофлоксацин. Тези реакции са по-чести ако времето за инфузията е 30 минути или по-кратко. Могат да се проявят като локални кожни реакции, които отзучават бързо след края на инфузията. Последващо интравенозно приложение не е противопоказано, освен ако реакциите се повторят или се влошат.

Натоварване с NaCl

Пациенти, при които приема на натрий е под лекарско наблюдение (пациенти с остра сърдечна недостатъчност, бъбречна недостатъчност, нефротичен синдром и т.н.) допълнителното натоварване с натрий трябва да се вземе под внимание (за съдържание на натриев хлорид, вж. раздел 2).



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

Влияние на други лекарствени продукти върху ципрофлоксацин:

Пробеницид

Пробеницид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното прилагане на пробеницид и ципрофлоксацин води до повишаване на серумната концентрация на ципрофлоксацин.

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

Тизанидин не трябва да се прилага едновременно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). При едно клинично проучване върху здрави индивиди е установено повишаване на серумната 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 серумна 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. Това може да доведе до нежелани реакции, свързани с теофилин, които в редки случаи е възможно тези нежелани реакции да са животозастрашаващи или фатални. По време на едновременната употреба серумните концентрации на теофилина трябва да се проверяват и ако е необходимо дозата да се редуцира (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни

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

Фенитоин

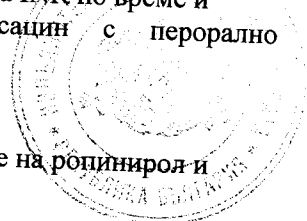
Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишени или понижени серумни нива на фенитоин, поради което се препоръчва мониториране на лекарствените нива.

Перорални антикоагуланти

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с варфарин може да доведе до повишаване на антикоагулантните му ефекти. Има съобщения за много случаи на повишена антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибиотици, включително флуорхинолони. Рискът може да варира в зависимост от основното заболяване, възрастта и общия статус на пациента, така че приносът на флуорохинолоните за увеличаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се оцени. Препоръчва се често мониториране на INR по време и непосредствено след едновременното прилагане на ципрофлоксацин с перорално антикоагулантно средство.

Ропинирол

При едно клинично проучване е установено, че едновременното прилагане на ропинирол и



ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, води до повишаване на Стах и AUC за ропинирол съответно с 60 % и 84 %. Препоръчва се мониториране на нежеланите реакции, свързани с ропинирол и съответно коригиране на дозата по време и непосредствено след едновременното приложение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Клозапин

След едновременно прилагане на 250 mg ципрофлоксацинс клозапин в продължение на 7 дни, серумните концентрации на клозапин и N-дезметилклозапин са повишени 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).

4.6. 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 млади и при неродени животни с експозиция на хинолони са наблюдавани ефекти върху незрелия хрущял, поради това не може да се изключи възможността лекарството да причини увреждания на ставния хрущял при незавършил развитието си човешки организъм/фетус (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, диария, повръщане, преходно покачване на трансаминазите, обрив и реакции на мястото на инжектиране и инфузията.

По-долу са представени данните за НЛР за 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.

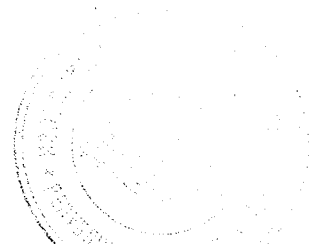
Системо-органна класификация	Чест и $\geq 1/100$	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Много редки $< 1/10000$	С неизвестна Честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации		Микотични суперинфекции	Свързан с антибиотик колит (много рядко възможен)		

			фатален изход) (вж. точка 4.4)		
Нарушения на кръвта и лимфната система		Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (живото-застрашаваща) Потискане на костния мозък (живото-застрашаващо)	
Нарушения на имунната система			Алергична реакция Алергичен оток/ ангиоедема	Анафилактична реакция Анафилактичен шок (живото-застрашаващ) (вж. точка 4.4) Реакции, наподобяващи и серумна болест	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хипергликемия		
Психични нарушения		Психомоторна хиперактивност / възбуда	Объркване и дезориентация Реакция на безпокойство Ярки сънища Депресия Халюцинации	Психотични реакции (вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система		Главоболие, Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса	Пар- и дизестезии Хипоестезия Тремор, Припадъци (вж. точка 4.4), световъртеж	Мигрена Нарушена координация Нарушения на походката Нарушения на обонянието Интракраниална хипертония	Периферна невропатия (вж. точка 4.4)
Нарушения на очите			Нарушения на зрението	Нарушения на цветоусещането	

Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Загуба на слуха / увреждане на слуха		
Сърдечни нарушения			Тахикардия		Камерна аритмия, удължаване на QT интервала, torsades de pointes*
Съдови нарушения			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея, (вкл. астматични състояния)		
Храносмилателни разстройства	Гаде не Диария	повръщане, Стомашно-чревна и коремна болка Диспепсия Газове		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)	

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителен 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) Тубулоинтерстициален нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране и инфузия (само Интравенозно приложение)	Астения Повишена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Абнормни протромбинови нива Повишена амилаза		

* Тези реакции са съобщавани по време на постмаркетинговия период и са наблюдавани предимно сред пациентите с допълнителни рискови фактори за удължаване QT интервала (вж. точка 4.4)



Следните нежелани реакции са с по-висока честота в подгрупата от пациенти, получаващи интравенозна терапия или последващо (интравенозно след перорално) лечение:

Чести	Повръщане, преходно покачване на трансминазите, обрив
Нечести	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, обърканост и дезориентация, халюцинации, пар- и дизестезии, припадъци, световъртеж, нарушения на зрението, загуба на слуха, тахикардия, вазодилатация, хипотония, преходно увреждане на черния дроб, холестатична жълтеница, бъбречна недостатъчност, оток
Редки	Панцитопения, потискане на костния мозък, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, нарушения на обонянието, увреждане на слуха, васкулит, панкреатит, чернодробна некроза, петехии, разкъсване на сухожилия

Педиатрични пациенти

Представената по-горе честота на артропатия се отнася за данните от проучвания при възрастни. Съобщава се, че при деца артропатията се среща често (вж. точка 4.4).

4.9. Предозиране

Има съобщение за единичен случай на предозиране от 12 g, което е довело до леки симптоми на интоксикация. Има съобщение за единичен случай на остро предозиране от 16 g, което 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 се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на рН на урината и ако се налага подкисляване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолини

АТС код: J01MA02

Механизъм на действие:

Бактерицидното действие на ципрофлоксацин, като на флуорохинолоново антибактериално средство, се осъществява чрез инхибиране на двата типа топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, които са необходими за репликацията, транскрипцията, репарирването и рекомбинацията на бактериалната ДНК.

Съотношение PK/PD:

Ефикасността зависи основно от съотношението между максималната концентрация в серума (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (МИК) на ципрофлоксацин за бактериалния патоген и съотношението между площта под кривата (AUC) и МИК.

Механизъм на резистентността:

In vitro резистентност към ципрофлоксацин може да бъде придобита чрез поетапен процес на 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.

Механизмите на резистентност чрез непроникливост и/или засягащи ефлуксната помпа на активната съставка могат да имат различен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, което зависи от физикохимичните свойства на различните активни съставки в този клас и афинитет на транспортните системи към всяка отделна активна съставка. Всички *in vitro* механизми на резистентност обикновено се наблюдават в клиничната практика.

Механизми на резистентност, които инактивират други антибиотици, като пропускливост на бариерите (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и механизми на ефлукс, могат да променят чувствителността към ципрофлоксацин.

Има съобщения за плазмид-медирана 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
Enterobacteria	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> 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. – граничните 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 РК/PD и са независими от разпределението на МИК 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.

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

СТАНДАРТНО ЧУВСТВТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми <i>Bacillus anthracis</i> (1)
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i>

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

Анаеробни микроорганизми

Mobiluncus

Други микроорганизми

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

ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТА 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

ОРГАНИЗМИ С НАСЛЕДЕНА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Actinomyces
Enterococcus faecium
Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни микроорганизми

С изключение на написаните по горе

Други микроорганизми

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при установени клинични показатели

+ 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 *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. 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 дневно 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 интравенозна инфузия на ципрофлоксацин максималните серумни концентрации се достигат в края на инфузията. Фармакокинетиката на ципрофлоксацин е линейна в дозовия интервал до 400 mg, приложени интравенозно.

Сравняването на фармакокинетичните параметри при двукратно и трикратно интравенозно приложение на ден не показва данни за кумулиране на ципрофлоксацин и неговите метаболити.

60-минутна интравенозна инфузия на 200 mg ципрофлоксацин или пероралното приложение на 250 mg ципрофлоксацин, и двете на всеки 12 часа, се получава еднаква площ под кривата серумна концентрация - време (AUC).

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

Интравенозна доза от 400 mg, приложена в продължение на 60 минути на всеки 12 часа води до Стах, подобна на тази, наблюдавана при перорална доза от 750 mg.

Инфузия на 400 mg ципрофлоксацин в продължение на 60 минути на всеки 8 часа е еквивалентна по отношение на AUC на перорална доза 750 mg на всеки 12 часа.

Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин от 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 белия дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синусите, възпалителните огнища (везикуларна течност от кантаридис) и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум), където се достигат общи концентрации, надвишаващи тези в плазмата.

Метаболизъм

Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като: дезетиленаципрофлоксацин (M 1), сулфоципрофлоксацин (M 2), оксоципрофлоксацин (M 3) и формилципрофлоксацин (M 4). Метаболитите имат антимикробна активност *in-vitro*, но по-слаба в сравнение с изходното вещество.

Знае се, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изо-ензимите.

Елиминирани

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

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)	интравенозно приложение	
	Урина	Фекалии
	Ципрофлоксацин	61,5
Метаболити (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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 тубуларна секреция. Тежките нарушения на бъбречната функция водят до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.

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

Педиатрични пациенти

Данните относно фармакокинетиката при педиатрични пациенти са ограничени.

При едно проучване при деца C_{max} и AUC не са зависели от възрастта (над едногодишна възраст). Не е наблюдавано значимо повишаване на C_{max} и AUC след многократно прилагане (10 mg/kg три пъти на ден).

При 10 деца с тежък сепсис C_{max} е била 6,1 mg/L (интервал 4,6 – 8,3 mg/L) след едночасова интравенозна инфузия на доза 10 mg/kg при деца на възраст под 1 година в сравнение с 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 били 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. На база на популационния фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с различни инфекции, прогнозният среден полуживот при деца е около 4-5 часа, а бионаличността на пероралната суспензия варира от 50 до 80 %.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при 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*. Този ефект 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 с незавършен растеж. Степента на увреждане на хрущяла варира според възрастта, животинския вид и дозата; увреждането може да се намали ако ставите не се натоварват. Проучванията при зрели животни (плъхове, кучета) не показват данни

за увреждане на хрущялите. При проучване 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

Натриев хлорид, млечна киселина, хлороводородна киселина 10 %, вода за инжекции.

6.2. Несъвместимости

Лекарственият продукт ЦИФИН за инфузия е несъвместим с развора на Рингер.

С ЦИФИН за инфузия са съвместими следните инфузионни разтвори:

Физиологичен разтвор на натриев хлорид, 5% и 10% разтвор на глюкоза 5% разтвор на глюкоза с 0,225% натриев хлорид.

Въпреки това, ако не е доказана съвместимостта с други инфузионни разтвори или лекарствени продукти, ЦИФИН за инфузия трябва да бъде прилаган самостоятелно.

Видимите признаци за несъвместимост включват напр. несмесване на разтворите, помътняване, промяна на цвета.

6.3. Срок на годност

2 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригинална опаковка с цел да се предпази от светлина.

При смесване на Цифин 200 mg/100 ml инфузионен разтвор с други съвместими разтвори, получените разтвори запазват стабилността си в продължение на 24 часа, ако се съхраняват при температура 5°C.

6.5. Данни за опаковката

Безцветни стъклени инфузионни бутилки с метална обкатка, гумена тапа, алуминиева капачка, картонена кутия, указание за употреба.

Размер на опаковка:

ЦИФИН инфузионен разтвор 200 mg/100 ml: 100 ml

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ZENTIVA, a.s.,

Nitrianska 100,
920 27 Hlohovec,
Словашка Република

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ciprin solution for infusion 200 mg/100 ml: 20000275

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

Ciprin solution for infusion 200 mg/100 ml - 08. 06. 1999 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

