

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципробай 250 mg филмирани таблетки
Ciprobay 250 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg ципрофлоксацин (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Кръгли, почти бели до бледо жълтеникави таблетки с отпечатано "CIP score 250" от едната страна и логото на "BAYER" (кръста) на другата страна.

Таблетките могат да бъдат разделяни на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ципробай 250 mg филмирани таблетки са предназначени 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. При обостряне на хронична обструктивна белодробна болест Ципробай трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
 - бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазия
 - пневмония
- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
- Инфекции на пикочните пътища
 - Неусложнен остър цистит. При неусложнен остър цистит Ципробай 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

| | |
|--|-----------------------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА | |
| Кратка характеристика на продукта Приложение 1 | |
| Към Рег. № | 20040820 |
| Разрешение № | |
| BG/MA/MP | 72212-13 / 12-06-2026 |
| Одобрение № | |



- Инфекции на гениталния тракт
 - гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
 - орхиепидидимит, включително случаи, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
 - тазова възпалителна болест, включително случаи, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
- Инфекции на стомашно-чревния тракт (т.н. диария на пътешествениците)
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
- Малигнен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*
- Инхалаторен антракс (постекспозиционна профилактика и лечение)

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

Деца и юноши

- Бронхо-пулмонални инфекции, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*, при пациенти с кистозна фиброза
- Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит
- Инхалаторен антракс (постекспозиционна профилактика 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

Дозировка

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.

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



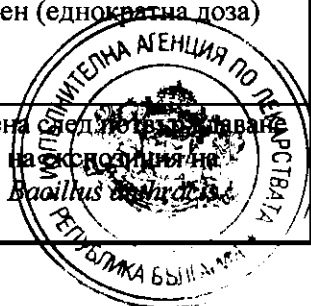
Лечението на някои инфекции (напр. тазова възпалителна болест, интраабдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на костите и ставите) може да изисква едновременно прилагане на други подходящи антибактериални средства в зависимост от съответните патогени.

Възрастни

| Показания | | Дневна доза в mg | Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин) |
|--|--|--|---|
| Инфекции на долните дихателни пътища | | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни |
| Инфекции на горните дихателни пътища | Остро обостряне на хроничен синусит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни |
| | Хронично супуративно възпаление на средното ухо | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни |
| | Малигнен външен отит | 750 mg два пъти дневно | 28 дни до 3 месеца |
| Инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4) | Неусложнен остър цистит | 250 mg два пъти дневно до 500 mg два пъти дневно | 3 дни |
| | | При жени в пременопауза може да се използва 500 mg еднократна доза | |
| | Усложнен цистит, Остър пиелонефрит | 500 mg два пъти дневно | 7 дни |
| | Усложнен пиелонефрит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | минимум 10 дни, може да бъде продължено до повече от 21 дни в някои особени случаи (напр. абсцеси) |
| | Бактериален простатит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 2 – 4 седмици (остър) до 4 – 6 седмици (хроничен) |
| Инфекции на гениталния тракт | Гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg като еднократна доза | 1 ден (еднократна доза) |



| Показания | Дневна доза в mg | Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин) | |
|---|--|---|-------|
| | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | най-малко 14 дни | |
| Инфекции на стомашно-чревния тракт и интраабдоминални инфекции | Орхиепидидимит и тазова възпалителна болест, включително случаи, причинени от чувствителна <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | 500 mg два пъти дневно | |
| | Диария, причинена от бактерии, вкл. <i>Shigella spp.</i> различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците | 500 mg два пъти дневно | 1 ден |
| | Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 | 500 mg два пъти дневно | 5 дни |
| | Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i> | 500 mg два пъти дневно | 3 дни |
| | Тифоидна треска | 500 mg два пъти дневно | 7 дни |
| Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 5 до 14 дни | |
| Инфекции на костите и ставите | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни | |
| Неутропенични пациенти с повишена температура, когато се предполага че причината е бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да се комбинира с други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство. | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията | |
| Профилактика на инвазивни инфекции с <i>Neisseria meningitidis</i> | 500 mg като еднократна доза | 1 ден (еднократна доза) | |
| Инхалаторен антракс – за постекспозиционна профилактика, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, | 500 mg два пъти дневно | 60 дена | |



| Показания | Дневна доза в mg | Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин) |
|--|------------------|---|
| когато това е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт. | | |

Педиатрична популация

| Показания | Дневна доза в mg | Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин) |
|--|--|---|
| Кистозна фиброза | 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза. | 10 до 14 дни |
| Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит | 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза. | 10 до 21 дни |
| Инхалаторен антракс – за постекспозиционна профилактика, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато това е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт. | 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 500 mg на доза. | 60 дена след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i> |
| Други тежки инфекции | 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза. | В зависимост от вида на инфекциите |

Пациенти в старческа възраст

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



Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

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

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

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

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

Начин на приложение

Таблетките трябва да се гълтат с течности, без да се дъвчат. Могат да се приемат с или без храна. Ако се приемат на празен стомах, активното вещество се абсорбира по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин може да се приемат по време на храненияя, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Обаче таблетките ципрофлоксацин не трябва да се прилагат едновременно с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали напитки (напр. обогатен на калций портокалов сок), когато тези продукти или напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията. Следователно таблетките ципрофлоксацин трябва да се прилагат или 1-2 часа преди, или най-малко 4 часа след млечни продукти или обогатени на минерали напитки, когато тези продукти и напитки се приемат самостоятелно отделно от храненията, както се препоръчва за лекарства, съдържащи калций (вж. точка 4.5, параграф Храна и млечни продукти).

При тежки случаи или при невъзможност на пациента да поглъща таблетки (напр. при пациенти на ентерално хранене) се препоръчва лечението да започне с интравенозен ципрофлоксацин, докато е възможно преминаването към перорално приложение.

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.

4.3 Противопоказания

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



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Тежки инфекции и смесени инфекции с Грам-положителни и анаеробни патогени

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

Стрептококови инфекции (включително *Streptococcus pneumoniae*)

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

Инфекции на гениталния тракт

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

По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гонококов уретрит или цервицит само ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*.

При орхиепидидимит и тазова възпалителна болест емпиричен ципрофлоксацин може да се има предвид в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*. Ако не се постигне клинично подобрене след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Инфекции на пикочните пътища

Резистентността към флуорохинолони на *Escherichia coli*, най-честите патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища, варира в целия Европейски съюз. Препоръчително е предписващите лекари да вземат предвид разпространението на локалната резистентност на *Escherichia coli* към флуорохинолони.

Очаква се еднократната доза ципрофлоксацин, която може да се използва при неусложнен цистит при жени в предменопауза, да е свързана с по-ниска ефикасност, отколкото при по-голяма продължителност на лечението. Това също трябва да се вземе предвид, тъй като има отношение към увеличаващото се ниво на резистентност на *Escherichia coli* към хинолони.

Интра-абдоминални инфекции

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

Диария на пътешествениците

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



Педиатрична популация

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

Установено е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия на носещите телесната маса стави при незрели животни. Данните за безопасността от едно рандомизирано, двойно-сляпо проучване за приложението 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 подозрение за свързана с лекарството артропатия (установена на база клинични симптоми и оплаквания, свързани със ставите) до ден +42 от 7,2 % и 4,6 %. Съответно честотата на свързаната с лекарството артропатия след едногодишно проследяване е била 9,0 % и 5,7 %. Увеличението на честотата на подозрение за свързана с лекарството артропатия не се различава статистически значимо между групите. Лечението трябва да се започва само след внимателна преценка на съотношението полза/риск поради вероятността от нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани (вж. точка 4.8).

Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза

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

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

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

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

Други специфични тежки инфекции

Други тежки инфекции съгласно официалното ръководство или след 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 специфични тежки инфекции, различни от отбелязаните по-горе, не е оценено в клинични проучвания и клиничният опит е ограничен. По тази причина се препоръчва повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Свръхчувствителност

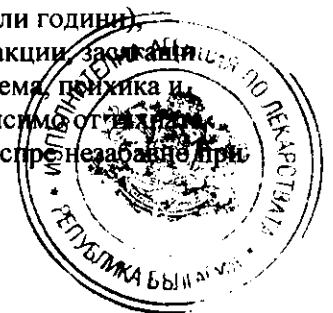
Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции, могат да се появят след еднократна доза (вж. точка 4.8) и могат да са животозастрашаващи. При поява на такава реакция ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Сърдечно-съдови и мозъчно-съдови ефекти

Съобщавани са случаи на синдром на Кунис при пациенти, лекувани с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Синдромът на Кунис е определен като сърдечно-съдови симптоми, вторични на алергична или свръхчувствителна реакция, свързана със свиване на коронарните артерии, и потенциално водещи до инфаркт на миокарда.

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 възрастта, възраст и вече съществуващите рискови фактори. Ципрофлоксацин трябва да се спрے 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.

Пациенти с миастения гравис

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

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

Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след прием на флуорохинолони. Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).

Затова флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна фамилна анамнеза за аневризма или вродено заболяване на сърдечните клапи, или при пациенти, диагностицирани с предшестваща аневризма и/или дисекация на аортата или заболяване на сърдечните клапи, или при наличие на други рискови фактори или заболявания, предразполагащи

- както за аневризма, така и за дисекация на аортата и за регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. нарушения на съединителната тъкан, напр. синдром на Marfan или синдром на Ehlers-Danlos, синдром на Turner, болест на Behcet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артериит на Takayasu, гигантоклетъчен артериит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

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

В случай на внезапна болка в корема, гръдния кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в спешно отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, поява на сърцебиене (палпитации) или развитие на оток на корема или долните крайници.

Зрителни нарушения

Ако зрението се наруши или се проявят каквито и да било последици за очите, трябва да се консултирате незабавно със специалист по очни болести.



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).

Гърчове

Известно е, че ципрофлоксацин, както други хинолони, провокира гърчове или понижава прага за поява на гърчове. Съобщава се за случаи на епилептичен статус. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които евентуално са предразположени към гърчове и едновременната употреба на лекарства, за които е известно, че предизвикват гърчове или понижават прага на гърчовете, трябва да се избягва (вж. точка 4.5). При поява на гърчове лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8).

Периферна невропатия

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

Психични реакции

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

Сърдечни нарушения

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

- синдром на вродения удължен QT интервал
- едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмични средства клас IA и III, трициклически антидепресанти, макролиди, антипсихотици)
- некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
- сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)

Пациентите в старческа възраст и жените може да бъдат по-чувствителни към лекарства, удължаващи QTc интервала. По тази причина трябва да се вземат мерки при използването на флуорохинолони, включително ципрофлоксацин, при тези популации.

(Вж. точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

Дисгликемия

Както при всички хинолони, се съобщава за нарушения в нивата на кръвната захар, включващи, както хипогликемия, така и хипергликемия (вж. точка 4.8), обикновено при възрастни 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 показва колит, свързан с антибиотик (животозастрашаващо състояние с възможен фатален изход), който изисква незабавно лечение (вж. точка 4.8). При такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва незабавно да бъде преустановено и да се започне



подходяща терапия. Прилагането на антиперисталтични лекарства е противопоказано в такива случаи.

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 алкализирание на урината.

Увредена бъбречна функция

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

Хепатобилиарна система

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

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Съобщавани са хемолитични реакции при прилагането на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. В този случай потенциалната поява на 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 видове *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

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

Метотрексат

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

Повлияване на лабораторни изследвания

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други медикаменти върху ципрофлоксацин:

Лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала

Ципрофлоксацин, както други флуорохинолони, трябва да се използва внимателно при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмични средства клас IA и III, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).



Образуване на хелатни комплекси

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин (перорално) и поливалентни катион-съдържащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфат-свързващи полимери (напр. Севеламер или лантанов карбонат), сукралфат или антиацидни средства, силно буферирани лекарства (напр. таблетки диданозин), които съдържат магнезий, алуминий или калций, намаляват абсорбцията на ципрофлоксацин. По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага 1-2 часа преди или поне 4 часа след тези продукти. Това ограничение не се отнася за антиацидни средства, принадлежащи към клас H₂-рецепторни блокери.

Храна и млечни продукти

Калцият, съдържащ се в нормалните храни, не повлиява значимо абсорбцията на ципрофлоксацин (перорално). Следователно таблетките ципрофлоксацин могат да се приемат по време на храненияя, съдържащи млечни продукти или обогатени на минерали напитки. Обаче 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.

Пробеницид

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

Метоклопрамид

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

Омепразол

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

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

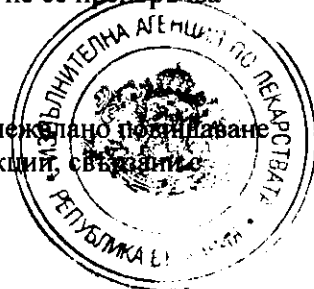
Тизанидин не трябва да се прилага едновременно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). При едно клинично проучване върху здрави индивиди е установено повишаване на серумната концентрация на тизанидин (нарастване на C_{max}: 7 пъти, интервал: 4 до 21 пъти; увеличаване на AUC: 10 пъти, интервал: 6 до 24 пъти) 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 да са животозастрашаващи или фатални. При едновременна употреба трябва да се проверяват серумните концентрации на теофилин и, ако е необходимо, дозата му да се редуцира (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни

При едновременното прилагане на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) 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.

Циклоспорин

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

Антагонисти на витамин К

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К може да доведе до повишаване на антикоагулантните му ефекти. Рискът може да варира в зависимост от основното заболяване, възрастта и общия статус на пациента, така че приносът на ципрофлоксацин за увеличаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се оцени. INR трябва често да се мониторира по време и непосредствено след едновременното приложение на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

В клинични проучвания е доказано, че едновременната употреба на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP450 1A2 изоензим, като флувоксамин, може да доведе до повишаване на AUC и C_{max} на дулоксетин. Въпреки че не са налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти може да се очакват при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Ропинирол

При едно клинично проучване е установено, че едновременното прилагане на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензим CYP450 1A2, води до повишаване на C_{max} 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 прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Лидокаин

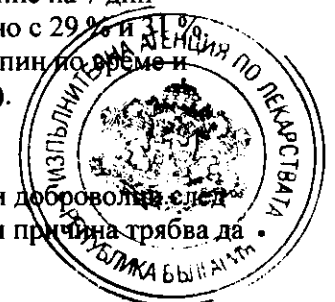
Доказано е при здрави доброволци, че едновременната употреба на лекарства, съдържащи лидокаин, с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, намалява клирънса на интравенозния лидокаин с 22 %. Въпреки че лечението с лидокаин се понася добре, възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, свързано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

Клозапин

След едновременно прилагане на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни серумните концентрации на клозапин и N-деметилклозапин 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).

Силденафил

C_{max} и AUC на силденафил са се увеличили приблизително двукратно при здрави доброволци след перорална доза от 50 mg, дадена едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. По тази причина трябва да



се внимава, когато се предписва ципрофлоксацин едновременно със силденафил, отчитайки възможните рискове и ползи.

Агомелатин

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

Золпидем

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

Лекарства, за които е известно, че предизвикват гърчове или понижават прага на гърчовете

Ципрофлоксацин може да предизвика гърчове или да понижи прага на гърчовете. Поради това едновременното лечение с ципрофлоксацин и лекарства, за които е известно, че предизвикват гърчове или понижават прага на гърчовете, като например, но не само, трамадол, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, трябва да се избягва, тъй като това може да увеличи риска от гърчове (включително статус епилептикус).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни за прилагането на ципрофлоксацин при бременни жени не показват малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При 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 потенциалния 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 за Ципробай 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-органична класификация | Чести ≥1/100 до <1/10 | Нечести ≥1/1000 до <1/100 | Редки ≥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 | | | |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | | Еозинофилия | Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия | Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (животозастрашаваща) Потискане на костния мозък (животозастрашаващо) | |
| Нарушения на имунната система | | | Алергична реакция Алергичен оток / ангиоедем | Анафилактична реакция Анафилактичен шок (животозастрашаващ) (вж. точка 4.4) Реакции, наподобяващи серумна болест | |
| Нарушения на ендокринната система | | | | | Синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH) |
| Нарушения на метаболизма и храненето | | Намален апетит и прием на храна | Хипергликемия Хипогликемия (вж. точка 4.4) | | Хипогликемична кома (вж. точка 4.4) |
| Психични нарушения* | | Психомоторна хиперактивност / възбуда | Обърканост и дезориентация Реакция на безпокойство Абнормни сънища Депресия (потенциално кулминираща в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4) Халюцинации | Психотични реакции (потенциално кулминиращи в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4) | Мания, вкл. хипомания |



| Системо-органна класификация | Чести ≥1/100 до <1/10 | Нечести ≥1/1000 до <1/100 | Редки ≥1/10000 до <1/1000 | Много редки <1/10000 | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|--|-----------------------------|---|---|---|---|
| Нарушения на нервната система* | | Главоболие Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса | Пара- и дизестезии Хипоестезия Тремор Припадъци (вкл. епилептичен статус) (вж. точка 4.4) Световъртеж | Мигрена Нарушена координация Нарушения на походката Нарушения на обонянието Интракраниална хипертония и pseudotumor cerebri | Периферна невротатия и полиневропатия (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 (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала), ЕКГ с удължен QT интервал (вж. точка 4.4 и 4.9) Синдром на Кунис |
| 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 (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4) | Панкреатит | |



| Системо-органна класификация | Чести ≥1/100 до <1/10 | Нечести ≥1/1000 до <1/100 | Редки ≥1/10000 до <1/1000 | Много редки <1/10000 | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|--|-----------------------------|---|---|--|---|
| Хепато-билиарни нарушения | | Повишени трансминази 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 Стивънс-Джонсън (потенциално животозастрашаващ) Токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаващ) | Остра генерализирана екзантематозна пустилоза (AGEP) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми – DRESS |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан* | | Мускулно-скелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите) Артралгия | Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и крампи | Мускулна слабост Тендинит 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) Тубуло-интерстициален нефрит | | |



| Системо-органична класификация | Чести ≥1/100 до <1/10 | Нечести ≥1/1000 до <1/100 | Редки ≥1/10000 до <1/1000 | Много редки <1/10000 | С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка) |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|--|
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение* | | Астения Повишена температура | Оток Изпотяване (хиперхидроза) | | |
| Изследвания | | Повишена алкална фосфатаза в кръвта | Повишена амилаза | | Увеличено международно нормализирано съотношение (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К) |

*Съобщава се за много редки случаи на продължителни (до месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни лекарствени реакции, засягащи няколко, понякога много системно-органични 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, безпокойство, 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 дисекция на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София, България

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

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, обърканост, абдоминален дискомфорт, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност.



Освен рутинните спешни мерки, напр. изпразване на стомаха, последвано от медицински въглен, 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. Калций или магнезий съдържащите антиациди могат теоретично да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране. Само малко количество ципрофлоксацин (<10 %) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

При случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се наблюдава ЕКГ поради възможността за удължаване на QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолони, АТС код: J01MA02

Механизъм на действие

Бактерицидният ефект на ципрофлоксацин, като 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 фармакокинетика/фармакодинамика:

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 резистентност:

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. Единични 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.

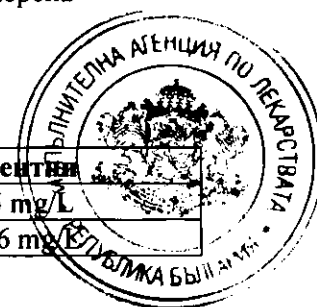
Механизмите на резистентност чрез непропускливост и/или засягащи ефлуксната помпа на активната съставка могат да имат различен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, което зависи от физикохимичните свойства на различните активни съставки в този клас и афинитета на транспортните системи към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

Препоръки на EUCAST

| Микроорганизми | Чувствителни | Резистентни |
|---------------------------|----------------------------|-------------------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | $S \leq 0,25 \text{ mg/L}$ | $R > 0,5 \text{ mg/L}$ |
| <i>Salmonella spp.</i> | $S \leq 0,06 \text{ mg/L}$ | $R > 0,06 \text{ mg/L}$ |



| | | |
|--|----------------|----------------|
| <i>Pseudomonas</i> spp. | S ≤ 0,5 mg/L | R > 0,5 mg/L |
| <i>Acinetobacter</i> spp. | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Staphylococcus</i> spp. ¹ | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | S ≤ 0,06 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0,125 mg/L | R > 0,125 mg/L |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,03 mg/L |
| Гранични стойности, които не са свързани с определен вид * | S ≤ 0,25 mg/L | R > 0,5 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 не зависят от разпределението на МИК за отделните видове. Следва да се използват само за видове, за които няма определена индивидуална гранична стойност, но не и за видове, 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 микроорганизми в зависимост от чувствителността им към ципрофлоксацин (за *Streptococcus* spp. вж. точка 4.4)

| |
|--|
| ОБИКНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ |
| <u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1) |
| <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Brucella</i> spp. <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Legionella</i> spp. <i>Moraxella catarrhalis</i> * <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. * <i>Shigella</i> spp. * <i>Vibrio</i> spp. <i>Yersinia pestis</i> |
| <u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Mobiluncus</i> |
| <u>Други микроорганизми</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) |
| МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ |
| <u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) |



| |
|---|
| <i>Staphylococcus spp.</i> *(2) |
| <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ¹ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{- *} <i>Campylobacter spp.</i> ^{1 *} <i>Citrobacter freundii</i> * <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> * <i>Escherichia coli</i> * <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Morganella morganii</i> * <i>Neisseria gonorrhoeae</i> * <i>Proteus mirabilis</i> * <i>Proteus vulgaris</i> * <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> * <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i> |
| МИКРООРГАНИЗМИ С ВЪТРЕШНО ПРИСЪЩА РЕЗИСТЕНТНОСТ |
| <u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i> |
| <u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |
| <u>Анаеробни микроорганизми</u> <i>С изключение на описаните по-горе</i> |
| <u>Други микроорганизми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> |
| * Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при одобрените клинични показания + Честота на резистентност $\geq 50\%$ в една или повече страни-членки на ЕС (\$): Естествена умерена чувствителност при отсъствие на придобити механизми на резистентност (1): Проучванията са проведени при експериментално предизвикани инфекции при животни чрез инхалиране на спори на <i>Bacillus anthracis</i> ; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчаното използване при хора се основава предимно на <i>in vitro</i> 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 два пъти дневно е ефикасен за предпазване от антраксна инфекция при хора. Лекуващите лекари могат да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи по отношение лечението на антракс. (2): Метицилин-резистентният <i>S. aureus</i> много често експресира едновременно резистентност към флуорохинолони. Честотата на резистентност към метицилин е около 20 до 50 % сред всички видове стафилококи и е обикновено по-висока при нозокомиалните изолати. |



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорален прием на еднократни дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин под формата на таблетки, ципрофлоксацин се абсорбира бързо и в голяма степен основно в тънките черва, като достига максимални серумни концентрации след 1-2 часа.

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

Абсолютната бионаличност е около 70 – 80 %.

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

Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с плазмените протеини е ниско (20-30 %). Ципрофлоксацин се намира в плазмата основно в нейонизирана форма и има голям обем на разпределение в стационарно състояние от 2 – 3 L/kg телесно тегло. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани като напр. бял дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синусите, възпалителните огнища (везикуларна течност от кантаридис) и уро-гениталния 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: деетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). 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.

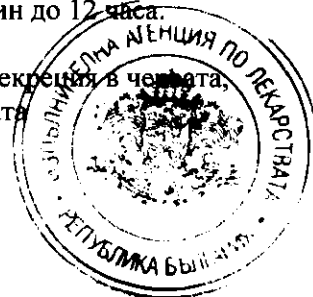
Елиминиране

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

| | Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата) | |
|--|---|---------|
| | Перорално приложение | |
| | Урина | Фекалии |
| Ципрофлоксацин | 44,7 | 25,0 |
| Метаболити (M ₁ -M ₄) | 11,3 | 7,5 |

Бъбречният клирънс е между 180-300 mL/kg/h, а общият телесен клирънс е между 480-600 mL/kg/h. Ципрофлоксацин 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 с активна секреция в червата, както и с 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 забележимо повишаване на C_{max} и AUC след многократно приложение (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 еднокласова 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 за възрастни при прилагане на терапевтични дози. На базата 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 на единичната доза, токсичност при многократно прилагане, канцерогенен потенциал или репродуктивна токсичност.

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

Поносимост за ставите:

Както е съобщавано 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 на ставите може да се намали, ако ставите не се натоварват. Проучванията при зрели животни (плъхове, кучета) не показват данни за увреждане на хрущялите. При едно проучване върху 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

Сърцевина на таблетката:

Микрокристална целулоза
Кросповидон
Царевично нишесте
Магнезиев стеарат
Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на таблетката:

Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един от следните първични опаковъчни материали е използван:

Прозрачен безцветен или бял непрозрачен блистер от PVC/PVDC/Aluminium

Прозрачен безцветен или бял непрозрачен блистер от PP/Aluminium

Блистер от Aluminium/Aluminium

Големина на опаковката: 6, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 28, 50, 100, 160 или 500 таблетки в опаковка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee 1

51373 Leverkusen, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010820

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

Дата на първо разрешаване: 02 октомври 1996 г.

Дата на последно подновяване: 02 август 2012 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026

