

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципробай 500 mg филмирани таблетки
Cipro bay 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Продълговати, почти бели до бледо жълтеникови таблетки с отпечатано "CIP score 500" от едната страна и логото на "BAYER" (кръста) на другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

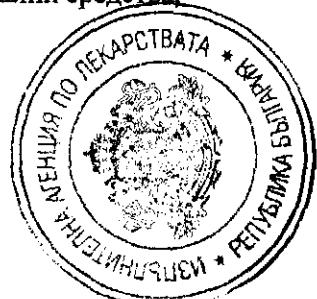
Ципробай 500 mg филмирани таблетки са предназначени за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението трябва да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин.

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 обично се препоръчват за лечение на тези инфекции.
 - бронко-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазия
 - пневмония
- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
- Остра екзацербация на хроничен синузит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
- Инфекции на пикочните пътища
 - Неусложнен оствър цистит. При неусложнен оствър цистит Ципробай трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обично се препоръчват за лечение на тези инфекции.
 - Оствър пиелонефрит
 - Усложнени инфекции на пикочните пътища
 - Бактериален простатит

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рев. №	20010821
Разрешение № BG 144 (ЧР) / 55788	
Одобрение №	04-08-2022



- 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 повищена 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, бъбренчата 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 едновременното 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 изиска 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 синузит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно
	Малигнен външен отит	750 mg два пъти дневно
Инфекции на пикочните пътища (вж. точка 4.4)	Неусложнен остръ цистит	250 mg два пъти дневно до 500 mg два пъти дневно При жени в пременопауза може да се използва 500 mg еднократна доза
	Усложнен цистит, Остръ пиелонефрит	500 mg два пъти дневно
	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)
	Гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg като 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	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
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пъти дневно
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пъти дневно
	Тифоидна треска	500 mg два пъти дневно
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно
Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	максимално 3 месеца
Неутропенични пациенти с повищена 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 след потвърждаване на експозиция на <i>Bacillus anthracis</i>



Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включваща 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 включваща 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 острът 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 дози.
30 – 60	124 до 168	250 – 500 mg на всеки 12 h
< 30	> 169	250 – 500 mg на всеки 24 h
Пациенти на хемодиализа	> 169	250 – 500 mg на всеки 24 h (след диализа)
Пациенти на перitoneална 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 приема с или без храна. Ако се приемат на празен стомах, активното вещество се абсорбира по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали плодови сокове (напр. обогатен на калций портокалов сок) (вж. точка 4.5).

При тежки случаи или при невъзможност на пациента да погълща 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 погълнат таблетки. При тези пациенти може да се използва друга лекарствена форма (перорална супензия).

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, пропусната 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 пропусната доза.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Употребата на ципрофлоксацин трябва да се избягва при пациенти, които са имали сериозни нежелани реакции в миналото при употреба на продукти, съдържащи хинолони или флуорохинолони (вж. точка 4.8). Лечението на тези пациенти с ципрофлоксацин трябва да се започва само при липса на алтернативни възможности за лечение и след внимателна оценка на съотношението полза/рисков (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 подобреие след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоценя.

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 *стами* 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 =



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/рисък поради вероятността от нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани (вж. точка 4.8).

Бронко-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/рисък, 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 повищено 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 появя на такава реакция ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално не обратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално не обратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сензорни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Ципрофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признания 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/рисък 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 започването 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 кортикоステроиди. 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 признания 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/рисък и след разглеждане на други терапевтични възможности при пациенти с положителна семейна 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 Beçet, хипертония, ревматоиден артрит) или допълнително
- при аневризма и дисекация на аортата (напр. съдови нарушения, напр. артерит на Takayasu, гигантоклетъчен артерит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren), или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекционен 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, гръден кош или гърба пациентите трябва да бъдат посъветвани да се консултират незабавно с лекар в специално отделение.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ в случай на остра диспнея, появяваща се при сърцебиене (палипитации) 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 консултират 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 сълнчева светлина, както и на ултравиолетово облучване по време на лечението (вж. точка 4.8).

Гърчове

Известно е, че ципрофлоксацин, както други хинолони, провокира гърчове или понижава прага за появя на гърчове. Съобщава се за случаи на епилептичен статус. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които евентуално са предразположени към гърчове. При появя 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, изтряпване 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, прерастащи 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, трициклични 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 перстираща 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 алкализиране 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 каквите и да било белези и симптоми на чернодробно заболяване (като анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем).

Дефицит на глукозо-6-фосфат дехидрогеназа

Съобщавани са хемолитични реакции при прилагането на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глукозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния рисък. 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 суперинфекција. 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, оланzapин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). По тази причина пациенти, приемащи такива вещества едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно наблюдавани за клинични признания 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, анти психотици) (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-свързвавщи 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. Трябва обаче да се избягва едновременният прием на млечни продукти или обогатени на минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен на калций портокалов сок) заедно с ципрофлоксацин, защото те могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин.



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 Сmax 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 Сmax: 7 пъти, интервал: 4 до 21 пъти; увеличаване на AUC: 10 пъти, интервал: 6 до 24 пъти) при едновременно прилагане с ципрофлоксацин. Повишена 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 повищени 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 едновремена 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 повищени серумни концентрации на тези ксантинови производни.

Фенитоин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повищени 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 K

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонист на витамин K 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 (международн нормализирано съотношение) е трудно да се оценят. INR трябва често да се мониторира по време и непосредствено след едновременното приложение на



ципрофлоксацин с антагонист на витамин K (напр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

В клинични проучвания е доказано, че едновременната употреба на дулоксетин с мощни инхибитори на CYP450 1A2 изoenзим, като флуоксамин, 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 изoenзим 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 изoenзим, 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.

Клизапин

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

Стах 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 флуоксамин, като мощен инхибитор на CYP450 1A2 изoenзим, 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.

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 увреждане на ставния хрущял при незавършил развитието си човешки организъм/фетус (вж. точка 4.4). 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-органска класификация	Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечести $\geq 1/1 000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10 000$ до $< 1/1 000$	Много редки $< 1/10 000$	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфекции		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)



Системо-органска класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Психични нарушения*		Психомоторна хиперактивност / възбуда	Обърканост и дезориентация Реакция на беспокойство Абнормни сънища Депресия (потенциално кулминираща в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4) Халюцинации	Психотични реакции (потенциално кулминиращи в суицидни намерения/мисли или опити за самоубийство и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4)	Мания, вкл. хипомания
Нарушения на нервната система*		Главоболие Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса	Пара- и дизестезии Хипоестезия Тремор Припадъци (вкл. епилептичен статус) (вж. точка 4.4) Световъртеж	Мигrena 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)



Системо-органска класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Съдови нарушения**			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респираторни, гръден 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	
Хепато-билиарни нарушения		Повишени трансаминази Повишен билирубин	Чернодробно увреждане Холестатичен иктер Хепатит	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до живото-застрашаваща 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 животозастрашаваща)	Остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP) Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми – DRESS



Системо-органска класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1 000 до <1/100	Редки ≥1/10 000 до <1/1 000	Много редки <1/10 000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан*		Мускулно-скелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите) Артralгия	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 никочните пътища		Увреждане на бъбреците	Бъбречна недостатъчност Хематурия Кристалурия (вж. точка 4.4) Тубуло-интерстиционален нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение*		Астения Повищена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повищена алкална фосфатаза в кръвта	Повищена амилаза		Увеличено международно нормализирано съотношение (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин K)

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

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

Педиатрична популация

Представената по-горе честота на артропатия (артралгия, артрит) се отнася за данните 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/риска за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София, 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 остров бъбречна недостатъчност.

Симптомите на предозиране включват: замаяност, трепор, 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 pH 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 перitoneална 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 топизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, които са необходими за репликацията, транскрипцията, репарирането 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 непропускливоност 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 щамовете с умерена чувствителност и резистентните щамове:

Препоръки на EUCAST

Микроорганизми	Чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	S ≤ 0,25 mg/L	R > 0,5 mg/L
<i>Salmonella</i> spp.	S ≤ 0,06 mg/L	R > 0,06 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 PK/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)

ОБИКОНОВЕНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Bacillus anthracis (1)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

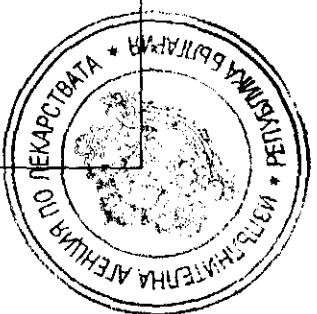
Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

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 (\$)

**МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ
ДА Е ПРОБЛЕМ**

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Enterococcus faecalis (\$)

Staphylococcus spp. *(2)

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Acinetobacter baumannii +

Burkholderia cepacia +*

Campylobacter spp. +*

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Анаеробни микроорганизми

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

МИКРООРГАНИЗМИ С ВЪТРЕШНО ПРИСЪЩА РЕЗИСТЕНТНОСТ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми

Stenotrophomonas maltophilia

Анаеробни микроорганизми

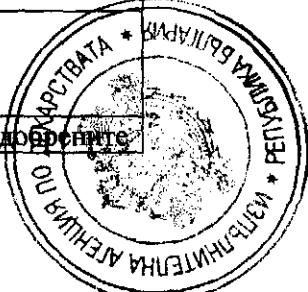
С изключение на описаните по-горе

Други микроорганизми

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при одобрени



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 *Bacillus anthracis*; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчваното използване при хора се основава предимно на *in vitro* чувствителността и на експерименталните данни при животни заедно с ограничените данни при хора. Приема се, че при възрастни двумесечният курс на лечение с перорален ципрофлоксацин в доза 500 mg 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 *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 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 (епителна 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 идентифициирани 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 общийт 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 жълчния път. В жълчката 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 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 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 супензия 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 (пъхкове, кучета) не показват данни за увреждане на хрущялите. При едно проучване върху млади кучета от порода бийгъл ципрофлоксацин е довед 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
Макрол 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 на 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

20010821

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

02/2022

