ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20000085/86
Разрешение № BG/MA/MP - 73227-8 / 26-10-2026
Одобрение № ...../.....

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксацин Алкалоид 250 mg филмирани таблетки
Ciprofloxacin Alkaloid 250 mg film-coated tablets

Ципрофлоксацин Алкалоид500 mg филмирани таблетки
Ciprofloxacin Alkaloid 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ципрофлоксацин Алкалоид 250 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 291,5 mg (ciprofloxacin hydrochloride monohydrate) ципрофлоксацинов хидрохлорид монохидрат, съответстващ на 250 mg ципрофлоксацин.
Ципрофлоксацин Алкалоид 500 mg: Всяка филмирана таблетка съдържа 583 mg (ciprofloxacin hydrochloride monohydrate) ципрофлоксацинов хидрохлорид монохидрат, съответстващ на 500 mg ципрофлоксацин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

* Филмирана таблетка

Ципрофлоксацин Алкалоид 250 mg филмирани таблетки представляват бели до бледо жълти на цвят, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

Ципрофлоксацин Алкалоид 500 mg филмирани таблетки представляват бели до бледо жълти на цвят, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с делителна черта от едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ципрофлоксацин филмирани таблетки от 250 mg и от 500 mg е предназначен за лечение на следните инфекции (вж. точка 4.4. и 5.1). Преди започване на терапия е необходимо е да се обърне специално внимание на информацията относно резистентността към ципрофлоксацин.

Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, предизвикани от грам-отрицателни бактерии.
- Екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест. При екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест Ципрофлоксацин Алкалоид трябва да се използва само, когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции; бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза или бронхиектазии;

- Придобита в обществото пневмония. В придобитата в обществото пневмония Ципрофлоксацин Алкалоид трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
- Остра екзацербация на хроничен синуит, особено ако е предизвикан от грам-отрицателни бактерии
- Неусложнен остър цистит. При неусложнен остър цистит Ципрофлоксацин Алкалоид трябва да се използва само когато се счита за неподходяща употребата на други антибактериални средства, които обичайно се препоръчват за лечение на тези инфекции.
- Остър пиелонефрит
- Усложнени инфекции на пикочните пътища
- Бактериален простатит
- Инфекции на половите пътища
  - гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна *Neisseria gonorrhoeae*
  - орхиепидидимит, включително случаите, когато е предизвикан от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*
  - тазова възпалителна болест, включително случаите, когато са предизвикани от чувствителна към ципрофлоксацин *Neisseria gonorrhoeae*

При гореспоменатите генитални инфекции, когато е установено или се предполага, че са предизвикани от *Neisseria gonorrhoeae*, е от изключително значение да се получи локална информация за разпространението на ципрофлоксацин-резистентни щамове и чувствителността да се потвърди чрез лабораторни тестове.

- Инфекции на стомашно-чревния тракт (например диария при пътуване)
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, предизвикани от грам-отрицателни бактерии
- Злокачествен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*
- Инхалаторен антракс (постекспозиционна профилактика и лечение)

Ципрофлоксацин може да се използва 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 също да се прилага при лечение на тежки инфекции при деца и подрастващи, когато това се счита за наложително.
Лечението трябва да се провежда от лекари, които са с опит в лечението на муковисцидоза и/или тежки инфекции при деца и подрастващи (вж. точка 4.4 и 5.1).
Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

<u>Дозировка</u>
Дозировката се определя от индикациите, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността на причинителя към ципрофлоксацин, състоянието на бъбречната функция на пациента, а при деца и подрастващи и от телесната маса.
Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването и от клиничния и бактериологичния статус.
Лечението на инфекции, предизвикани от конкретни бактерии (напр. *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter* или *Staphylococci),* може да изисква по-високи дози ципрофлоксацин и комбинирано приложение с други антибактериални средства.
Лечението на някои инфекции (напр. възпаления в малкия таз, интра-абдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на костите и ставите) може да изисква едновременното приложение и на други подходящи антибактериални средства в зависимост от причиняващите агенти.

Възрастни

Индикации	**Дневна доза в mg**		**Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)**
Инфекции на долните дихателни пътища	500 до 750 mg два пъти дневно		7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Остра екзацербация хроничен синуит	500 до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	500 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 цистит	250 до 500 mg два пъти дневно	3 дни
		При жени в пременопауза може да се приложи еднократна доза от 500 mg	
	Усложнен цистит, остър пиелонефрит	500 mg два пъти дневно	7 дни
	Усложнен пиелонефрит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Най-малко 10 дни, може да се продължи и повече от 21 дни при някои специални обстоятелства (като абцеси)
	Бактериален простатит	500 mg два пъти дневно до 750 mg	2 до 4 седмици (остър) до 4 до 6 седмици (хроничен)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Индикации	**Дневна доза в mg**		**Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)**
		два пъти дневно	
Полови инфекции	Гонококов уретрит и цервицит причинени от чувствителна Neisseria gonorrhoeae	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Епидидимоорхит и възпаление в малкия таз включително случаите, когато е предизвикан от чувствителна към ципрофлоксацин Neisseria gonorrhoeae	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Най-малко 14 дни
Стомашно-чревни инфекции и интраабдоминални инфекции	Диария, предизвикана от бактериални патогени, вкл. *Shigella* spp., различни от *Shigella dysenteriae* тип 1 и емпирично лечение на тежка диария при пътуване	500 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, предизвикана от *Shigella dysenteriae* тип 1	500 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария, предизвикана от *Vibrio cholerae*	500 mg два пъти дневно	3 дни
	Тиф	500 mg два пъти дневно	7 дни
	Интра-абдоминални инфекции, причинени от грам-отрицателни бактерии	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно		7 до 14 дни
Инфекции на костите	500 mg два пъти дневно до 750 mg два		Максимално 3 месеци

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Индикации	**Дневна доза в mg**	**Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)**
и ставите	пъти дневно	
Неутропенични пациенти с повишена температура която се претдполага че се дължи на бактериална инфекция. Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с подходящи антибактериални агенти в съответствие на официалните препоръки.	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Терапията трябва да продължи през целия период на неутропения
Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
Инхалационен антракс, постекспозиционна профилактика и лечение за пациенти, които могат да приемат медикамента перорално, когато това е клинично оправдано Лечението трябва да започне възможно най-скоро след предполагаема или сигурна експозиция	500 mg два пъти дневно	**60 дни след установяване на експозицията на *Bacillus anthracis***

Педиатрична популация

Индикации	**Дневна доза в mg**	**Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)**

Индикации	**Дневна доза в mg**	**Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)**
Муковисцидоза	20 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална еднократна доза 750 mg	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и остър пиелонефрит	10 mg/kg телесна маса два пъти дневно до 20 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална еднократна доза 750 mg	10 до 21 дни
Инхалационен антракс, постекспозиционна профилактика и лечение на пациенти, които могат да приемат медикамента перорално, когато това е клинично оправдано Лечението трябва да започне възможно най-скоро след предполагаема или сигурна експозиция	10 mg/kg телесна маса два пъти дневно до 15 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална еднократна доза 500 mg	60 дни след установяване на експозицията на *Bacillus anthracis*
Други тежки инфекции	20 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална еднократна доза 750 mg	В зависимост от вида на инфекцията

Пациенти в старческа възраст
Пациентите в старческа възраст трябва да получават доза, подбрана в зависимост от тежестта на инфекцията и индивидуалния креатининов клирънс.

Пациенти с бъбречна и чернодробна недостатъчност
Препоръчителни начални и поддържащи дози за пациенти с увредена бъбречна функция:

Креатининов клирънс [ml/min/1.73 m²]	**Серумен креатинин [µmol/L]**	**Перорална доза [mg]**
> 60	< 124	Виж обичайна доза
30-60	124 до 168	250-500 mg на всеки 12 часа
< 30	> 169	250-500 mg на всеки 24 часа
Пациенти на хемодиализа	> 169	250-500 mg на всеки 24 часа (след диализа)
Пациенти на перитонеална диализа	> 169	250-500 mg на всеки 24 часа

При пациенти с нарушена чернодробна функция не е необходимо коригиране на дозата.
Дозирането при деца с нарушени бъбречни и/или чернодробни функции не е изучавано.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Начин на приложение
Таблетките се приемат с течност, без да се сдъвкват независимо от времето на хранене. Ако се приемат на гладно, активната субстанция се абсорбира по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин не бива да се приемат с млечни продукти (напр. мляко, кисело мляко) или с обогатени с минерали плодови сокове (напр. портокалов сок с добавка на калций) (вж. точка 4.5).
При тежки случаи или ако пациентът не е в състояние да приема таблетките (напр. пациенти на парентерално хранене) се препоръчва терапия с интравенозно вливане на ципрофлоксацин, докато стане възможно преминаването към перорален прием.

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/риск (вж. също точка 4.3).

Аневризма и/или дисекация на аорта и регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи
Епидемиологичните проучвания показват повишен риск от аневризма и дисекация на аортата, особено при пациенти в старческа възраст, както и от регургитация на аортната и митралната клапа след употреба на флуорохинолони.
Съобщени са случаи на аневризма и дисекация на аортата, понякога усложнени поради разкъсване (включително с летален изход) и регургитация/недостатъчност на някои от сърдечните клапи при пациенти, приемащи флуорохинолони (вж. точка 4.8).
Следователно флуорохинолоните трябва да се използват само след внимателна оценка на съотношението полза/риск и след 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 при 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, напт. Артерит на Takayasu, гигантоклетъчен артерит, или известна атеросклероза или синдром на Sjögren, или допълнително
- при регургитация/недостатъчност на сърдечните клапи (напр. инфекциозен ендокардит).

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

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Продължителни, инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции

Съобщава се за много редки случаи на продължителни (продължаващи месеци или години), инвалидизиращи и потенциално необратими сериозни нежелани лекарствени реакции, засягащи различни, понякога много системи в организма (мускулно-скелетна, нервна система, психика и сетивни органи) при пациенти, получаващи хинолони и флуорохинолони, независимо от тяхната възраст и вече съществуващите рискови фактори. Ципрофлоксацин трябва да се спре незабавно при първите признаци или симптоми на всяка сериозна нежелана реакция като пациентите трябва да се посъветват да се свържат с техния лекар, предписал лекарството, за съвет.

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

Монотерапията с ципрофлоксацин не е подходяща за лечение на тежки инфекции и на инфекции, за които се предполага, че са предизвикани от грам-положителни или анаеробни патогени. При такива инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага комбинирано с други подходящи антибактериални агенти.

Стрептококови инфекции (включително Streptococcus pneumoniae)

Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции, тъй като не е достатъчно ефективен при тях.

Инфекции на половите пътища

Гонококов уретрит, цевицит, орхиепидидимит и възпалителни състояния в малкия таз могат да бъдат причинени от изолати на флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae.* Поради това, ципрофлоксацин трябва да се прилага при лечение на гонококов уретрит или цервицит единствено когато може да бъде изключена инфекция с ципрофлоксацин- резистентна *Neisseria gonorrhoeae.* При орхиепидидимит и възпалителни състояниа в малкия таз, емпирийски ципрофлоксацин трябва да се прилага единствено в комбинация с друг подходящ антибактериален агент (напр. цефалоспорин), освен ако не е изключена ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae.* Ако след три дни лечение не се постигне клинично подобрение, терапията се коригира.

Инфекции на пикочните пътища

Резистенция на флуорохинолони към *Escherichia coli* – най-често срещания патоген при инфекциите на пикочните пътища – се различава в целия Европейски Съюз. Предписващите лекари са съветват да имат в предвид локалното преобладаване на разистенция на *Escherichia coli* към флуорохинолони.
Единичната доза на циприфлоксацин която може да бъде ползвана при некомплициран цистит при жени в периода на пре-менопауза, очаква се да бъде асоциран с по-ниска ефикасност отколку с по-дълго времетраене на лечението. Още повече би трябвало да се вземе в предвид увеличеното ниво на резистенция на *Escherichia coli* към хинолони.

Интра-абдоминални инфекции

Съществуват ограничени данни за ефективността на ципрофлоксацин при лечението на пост-хирургични интра-абдоминални инфекции.

Диария при пътуване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

При избора на ципрофлоксацин трябва да се взима пред вид информацията относно резистентността към ципрофлоксацин при съответните преобладаващи регионални патогенни щамове в посетените страни.

Инфекции на костите и ставите
Ципрофлоксацин трябва да се използва в комбинация с други антимикробни агенти в зависимост от резултата на микробиологичното изследване.

Инхалационен антракс
Използването при хора се основава на данните за чувствителност *in vitro* и при животински модели, както и от ограничените данни от използването му при хора. Лекуващите лекари трябва да се отнесат към националните и/или международните консенсусни документи по отношение лечението на антракс.

Педиатрична популация
Използването на ципрофлоксацин при деца и подрастващи следва наличните официални препоръки. Лечението с ципрофлоксацин трябва да започва само след съответно назначение от лекари с опит при третирането на муковисцидоза и/или тежки инфекции при деца и подрастващи. Описано е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия в носещите стави при млади животни. Данните за безопасност при случайно подбрани двойно слепи изпитвания при употреба на ципрофлоксацин при деца (ципрофлоксацин: n=335, средна възраст = 6.3 години, плацебо: n=349, средна възраст = 6.2 години, възрастов интервал = 1 до 17 години), разкриват случаи на вероятно лекарствено-зависима артропатия (различна от свързани със ставите болестни симптоми) до 42-я ден при съответно 7.2% и 4.6%. Появата на лекарствено-обусловена артропатия след едногодишно проследяване е съответно 9.0% и 5.7%. Увеличението на случаите на лекарствено обусловена артропатия с времето не е статистически значимо между групите.
Лечението трябва да започва след внимателна преценка на съотношението полза/риск поради възможните странични ефекти, свързани със ставите и околните тъкани (вж. точка 4.8).

Бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза
В клиничните изпитания са включвани деца и подрастващи на възраст между 5 и 17 години. По-ограничен е опитът при лечение на деца между 1- и 5-годишна възраст.

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит
Лечение на инфекции на пикочните пътища с ципрофлоксацин се обмисля в случаите, когато е невъзможно прилагането на друго лечение и се основава на резултатите от микробиологичното изследване. В клиничните изпитания са включвани и деца, и подрастващи на възраст между 1 и 17 години.

Други специфични тежки инфекции
Други тежки инфекции в съответствие с официалните препоръки и след внимателна преценка на съотношението полза/риск, когато е невъзможно да се приложи друго лечение, или след неуспех на конвенционалното лечение, или когато микробиологичното изследване оправдава употребата на ципрофлоксацин.
Употребата на ципрофлоксацин при специфични тежки инфекции, различни от споменатите по горе, не е проверена при клинични изпитвания и клиничният опит е ограничен. Затова е необходимо внимание, когато на такива пациенти се предписва ципрофлоксацин.

Свръхчувствителност
Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции, могат да последват единична доза (вж. точка 4.8) и да са живото-застрашаващи. Ако настъпи

такава реакция, приемът на ципрофлоксацин се преустановява веднага и се търси квалифицирана медицинска помощ.

Сърдечно-съдови и цереброваскуларни ефекти
Случаи на синдром на Кунис са съобщавани при пациенти, лекувани с Ципрофлоксацин Алкалоид (виж точка 4.8). Синдромът на Кунис се определя като сърдечно-съдови симптоми, възникващи вторично вследствие на алергична или свръхчувствителна реакция, свързани със стеснение на коронарните артерии и потенциално водещи до миокарден инфаркт.

Тендинит и разкъсване на сухожилие
Ципрофлоксацин не бива да се предписва на пациенти с история за заболявания на сухожилията или такива, възникнали в резултат на прием на хинолони. Все пак в много редките случаи, когато резултатът от микробиологичното изследване го налага, и при благоприятна преценка на съотношението полза/риск, ципрофлоксацин може да се предпише и на такива пациенти за лечение на определени тежки инфекции, особено при неуспех на стандартната терапия или наличие на бактериална резистентност, както и когато микробиологичният анализ оправдава употребата 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. 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 прилага внимателно при пациенти с миастения гравис, защото симптомите могът да бъдат обострени (вж. точка 4.8).

Фоточувствителност
Описани са реакции на фоточувствителност при ципрофлоксацин. Пациентите, приемащи ципрофлоксацин, трябва да бъдат посъветвани да избягват директната слънчева светлина и ултравиолетовото облъчване в хода на лечението (вж. точка 4.8).

Централна нервна система
Ципрофлоксацин, подобно на другите хинолони, е известно че могже да провокира припадък или да понижат прага за получаване на припадък. Наблюдавани са случаи на статус епилептикус. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения в централната нервна система, тъй като те могат да са предпоставка за припадък. В случай на припадък приемът на ципрофлоксацин се преустановява веднага (вж. точка 4.8). Психиатрични реакции могат да възникнат и след първия прием на ципрофлоксацин. В редки случаи депресията или психозата могат да прогресират до суицидни идеации и мисли, кулминиращи в опит за самоубийство или самоубийство. В такива случаи лечението с ципрофлоксацин се преустановява.

Периферна невропатия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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

Нарушения на зрението
Ако възникне нарушение на зрението или някакви ефекти върху очите, незабавно трябва да се направи консултация с офталмолог.

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

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

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

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

Храносмилателна система
Появата на тежка и продължителна диария по време или след лечение (включително няколко седмици след лечение) може да означава колит, асоцииран с антибиотичното лечение (животозастрашаващ с възможен фатален изход), изискващ незабавно лечение (вж. точка 4.8). В такива случаи приемът на ципрофлоксацин се преустановява веднага и се назначава подходяща терапия. При тази ситуация антиперисталтичните медикаменти са противопоказани.

Бъбреци и пикочни пътища
Съобщавано е за кристалурия, свързана с употребата на ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани с ципрофлоксацин, трябва да са добре хидратирани и да се избягва прекомерното алкализиране на урината им.

Нарушена бъбречна функция
Тъй като ципрофлоксацин в голяма степен се екскретира непроменен чрез бъбреците, необходима е корекция на дозировката при пациенти с нарушена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне повишената честота на нежеланите лекарствени реакции вследствие кумулирането на циприфлоксацин.

Черен дроб и жлъчка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Съобщавано е за случаи на чернодробна некроза и животозастрашаваща чернодробна недостатъчност при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай на поява на някакъв симптом на чернодробно увреждане (като анорексия, жълтеница, потъмняване на урината, пруритус, неразположение в коремната област), лечението се преустановява.

Глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназен дефицит
Съобщавано е за хемолитични реакции при прием на ципрофлоксацин от пациенти с глюкозо-6-фосфат-дехидрогеназен дефицит. При такива пациенти лечението с ципрофлоксацин трябва да се избягва, освен ако потенциалната полза от лечението превишава многократно възможния риск. В такива случаи се следи за възможна поява на хемолиза.

Резистентност
По време или след лечебен курс с ципрофлоксацин е възможно да се изолират ципрофлоксацин-резистентни бактерии, придружено или не от клинично забележима суперинфекция. Рискът от селекциониране на ципрофлоксацин-резистентни бактерии е особено голям при продължително лечение и при третиране на вътреболнични инфекции и/или инфекции, предизвикани от *Staphylococcus* и *Pseudomonas.*

Цитохром P450
Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и по този начин може да предизвика повишена серумна концентрация на някои лекарства, прилагани едновременно и метаболизирани от този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинирол, тизанидин, дулоксетин, агомелатин). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. Пациентите, приемащи едновременно такива лекарства, се следят внимателно за проява на симптоми на предозиране като може да се наложи и определяне на серумните концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Метотрексат
Не се препоръчва едновременната употреба на ципрофлоксацин и метотрексат (вж. точка 4.5).

Повлияване на лабораторни тестове
Активността *in vitro* на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да даде фалшиво отрицателен бактериологичен резултат при проби от пациенти, приемащи към момента ципрофлоксацин.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Влияние на други продукти върху ципрофлоксацин:

Лекарствени продукти, удължаващи QT интервала
Циприфлоксацин, подобно на другите флуорокинолони, трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (например клас IA и III антиаритмици, трициклични антидепресанти, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Образуване на хелатни комплекси
Едновременният прием на ципрофлоксацин (през устата) и мултивалентни катион-съдържащи медикаменти и минерални добавки (калций, магнезий, алумний, желязо), фосфат свързващи полимери (севеламер или лантаниев карбонат), сукралфат или антиацидни средства и силно буферирани медикаменти (таблетки диданозин), съдържащи магнезий, алуминий или калций, редуцират абсорбцията на ципрофлоксацин. Затова ципрофлоксацин се приема или 1-2 часа преди

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

или най-малко 4 часа след прием на такива средства. Ограничението не се отнася за антиацидни средства от групата на H_2-блокерите.

Храна и млечни продукти
Калцият, съдържащ се в храната, не повлиява съществено абсорбцията. Все пак обаче едновременният прием на млечни продукти или обогатени с минерали напитки (прясно и кисело мляко, обогатен с калций портокалов сок) заедно с ципрофлоксацин се избягва, тъй като може да се намали абсорбшията му.

Пробенецид
Пробенецид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременният прием на пробенецид и ципрофлоксацин повишава серумните нива на ципрофлоксацин.

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

Омепразол
Едновременното приложение на ципрофлоксацин и омепразол съдържащи продукти слабо понижава стойностите на C_{max} и AUC на ципрофлоксацин.

Влияние на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин
Тизанидин не бива да се приема заедно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). В клинично изпитване със здрави индивиди е наблюдавано повишение на серумната концентрация на тизанидин (C_{max} повишаване : средно 7-кратно в диапазон от 4 до 21-кратно; повишаване на площта под кривата AUC: средно 10-кратно в диапазон от 6 до 24-кратно) при едновременен прием с ципрофлоксацин. Повишената серумна концентрация на тизанидин се дължи на потенциране на хипотензивния и седативния ефект.

Метотрексат
Бъбречният тубуларен транспорт на метотрексат може да бъде инхибиран при едновременно приложение с ципрофлоксацин, което потенциално да доведе до повишени плазмени нива на метотрексат и повишен риск от метотрексат-свързани токсични реакции. Едновременната употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Теофилин
Едновременното приложение на ципрофлоксацин и теофилин може да предизвика нежелано повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до теофилин-предизвикани странични ефекти, които рядко могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. Затова при комбиниране серумната концентрация на теофилин се наблюдава и дозата на теофилин се редуцира, ако е необходимо (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни
При едновременно приемане на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) е съобщавано за повишени серумни концентрации на тези ксантинови производни.

Фенитоин

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Едновременният прием на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишено или намалено серумно ниво на фенитоин. Затова се препоръчва мониториране на плазмените нива на медикаментите.

Циклоспорин
При едновременно приемане на ципрофлоксацин съдържащи продукти се наблюдава преходно повишаване на концентрациите на креатинин в серума. При тези пациенти е необходимо серумните концентрации на креатинин да се проследяват често (два пъти седмично).

Антагонисти на витамин К
Едновременният прием на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К може да усили антикоагулантния ефект. Рискът е различен в зависимост от инфекцията, възрастта и общото състояние на пациента и е трудно да се установи конкретният принос на флуорохинолоните към повишаването на INR (международно нормализирано отношение). Препоръчва се често мониториране на INR по време и за кратко непосредствено скоро след едновременно приемане на ципрофлоксацин с антагонисти на витамин К (напр. варфарин, аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

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

Ропинирол
В клинични изпитвания е установено, че едновременната употреба на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изозим CYP450 1A2, води до повишаване на максималната концентрация C_{max} и площта под кривата AUC на ропинирол със съответно 60% и 84%. По време и скоро след едновременно приемане на ципрофлоксацин с ропинирол се препоръчва следене за поява на ропинирол-свързани странични ефекти и ако е необходимо, дозата се коригира (вж. точка 4.4).

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

Клозапин
След едновременен прием на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни серумните концентрации на клозапин и N-дисметилклозапин са се повишили съответно с 29% и 31%. Препоръчва се клинично наблюдение и подходящо коригиране на дозата на клозапин при едновременен прием с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

Силденафил
При здрави доброволци след перорално прилагане на доза от 50 mg силденафил едновременно с 500 mg ципрофлоксацин C_{max} и AUC на силденафил се повишават приблизително двукратно. Изписването на силденафил заедно с ципрофлоксацин изисква внимание и преценка на съотношението полза/риск.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 14

Агомелатин

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

Золпидем

Едновременното приложение с ципрофлоксацин може да повиши концентрациите на золпидем в кръвта и едновременната употреба не се препоръчва.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Наличните данни относно приема на ципрофлоксацин от бременни жени не показват риск от малформации и фето/неонатална токсичност на медикамента. Опитите върху животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При експозиция на хинолони на млади и неродени още животни са наблюдавани ефекти върху незрялата хрущялна тъкан и затова не се изключва, че медикаментът може да предизвика увреда на ставните хрущяли при младия човешки организъм/плод (вж. точка 5.3). За предпочитане е да се избягва употребата на ципрофлоксацин по време на бременността.

Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от увреда на ставите ципрофлоксацин не бива да се употребява в периода на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради неврологичните си ефекти ципрофлоксацин може да повлияе реакционното време. Това може да окаже неблагоприятно влияние върху уменията за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са подредени по честота: много чести (≥1/10); чести (≥ 1/100 <1/10); нечести (≥ 1/1000 < 1/100); редки (≥ 1/10000 < 1/1000); много редки (< 1/10000), с неизвестна честота (не може да се установи от наличните данни). Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са гадене и диария. Нежеланите лекарствени реакции, описани при клиничните изпитания и постмаркетинговото наблюдение на ципрофлоксацин (перорален прием, интравенозно прилагане, секвенциална терапия), са сортирани по категории и изброени по-долу. За анализа на честотата са използвани данни, както от пероралното, така и от интравенозното приложение на ципрофлоксацин.

Инфекции и инфестации

Нечести: микотични суперинфекции.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Нечести: еозинофилия.

Редки: левкопения, анемия, неутропения, левкоцитоза, тромбоцитопения, тромбоцитемия.

Много редки: хемолитична анемия, агранулоцитоза, панцитопения (животозастрашаваща) костно-мозъчно подтискане (животозастрашаващо).

Нарушения на имунната система

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Редки: алергична реакция, алергичен едем/ангиоедем.
Много редки: анафилактична реакция, анафилактичен шок (животозастрашаващ) (вж. точка 4.4), подобна на серумна болест реакция.
Нарушения на метаболизма и храненето
Нечести: намален апетит
Редки: хипергликемия, хипогликемия (вж. точка 4.4).
С неизвестна честота: Хипогликемична кома (вж. точка 4.4).
*Психични нарушения**
Нечести: психомоторна хиперреактивност/възбуда
Редки: объркване и дезориентираност, тревожност, необичайни сънища, депресия (възможно е да куминира в суицидни идеи/поведение или суицидни опити и извършване на самоубийство) (вж.точка 4.4), халюцинации.
Много редки: психотични рекции (възможно е да куминира в суицидни идеи/поведение или суицидни опити и извършване на самоубийство) (вж. точка 4.4).
Неизвестна честота: мания, хипомания.
*Нарушения на нервната система**
Нечести: главоболие, замаяност, разстройства на съня, нарушения на вкуса.
Редки: пар- и дисестезия, хипоестезия, тремор, припадъци (включително статус епилептикус) (вж. точка 4.4), вертиго.
Много редки: мигрена, нарушена координация, нарушения в походката, разстройства в обонянието, повишено вътречерепно налягане и псевдотумор на мозъка.
Неизвестна честота: периферна невропатия и полиневропатия (вж. точка 4.4).
*Нарушения на очите**
Редки: нарушено зрение (напр. диплопия).
Много редки: деформация на цветното възприятие.
*Нарушения на ухото и лабиринта**
Редки: шум в ушите, загуба на слуха/увреден слух.
*Сърдечни нарушения***
Редки: тахикардия.
Неизвестна честота: камерна аритмия, torsades de pointes (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала), удължен QT на ЕКГ (вж точка 4.4 и 4.9).
Тези състояния са описани през постмаркетинговия период и са наблюдавани предимно при пациенти с наличие на риск за удължаване на QT (вж. точка 4.4).
*Съдови нарушения***
Редки: вазодилатация, хипотензия, синкоп.
Много редки: васкулит.
Неизвестна честота: синдром на Кунис.
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения
Редки: диспнея (включително астматичен пристъп).
Стомашно-чревни нарушения
Чести: гадене, диария.
Нечести: повръщане, гастроинтестинални и коремни болки, диспепсия, флатуленция.
Редки: свързана с антибиотик диария (включително псевдомембранозен колит) (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4).
Много редки: панкреатит.
Хепатобилиарни нарушения
Нечести: повишение на трансаминазите, повишен билирубин.
Редки: увреждане на черния дроб, холестатична жълтеница, хепатит.
Много редки: чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4).
Нарушения на кожата и подкожната тъкан

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Нечести: обрив, пруритус, уртикария.
Редки: реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4).
Много редки: петехии, еритема мултиформе, еритема нодозум, синдром на Стивън-Джонсън (потенциално животозастрашаващ), токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща).Неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пусулоза (AGEP) и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS).
*Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан**
Нечести: мускулноскелетна болка (болки по крайниците, болки в гърба, болки в гръдния кош), болки в ставите.
Редки: миалгия, артрит, повишен мускулен тонус и крампи.
Много редки: мускулна слабост, тендинит, скъсване на сухожилие (предимно ахилесовото сухожилие) (вж. точка 4.4), изостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4).
Нарушения от страна на бъбреците и пикочните пътища
Нечести: бъбречно увреждане.
Редки: бъбречна недостатъчност, хематурия, кристалурия (вж. точка 4.4), тубулоинтерстициален нефрит.
Нарушения на ендокринната система
С неизвестна честота: синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (SIADH).
*Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**
Нечести: астения, треска.
Редки: едем, изпотяване (хиперхидроза).
Изследвания
Нечести: повишение на алкалната фосфатаза в кръвта.
Редки: , повишена амилаза.
С неизвестна честота: повишени стойности на международното нормализирано съотношение (INR) (при пациенти на терапия с антагонисти на витамин К).

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

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

Педиатрична популация
Случаите на артропатия, споменати по-горе, се отнасят до изпитвания, провеждани с възрастни пациенти. При деца често се съобщава за артропатия. (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна Агенция по Лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8



1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Съобщено е, че предозиране с 12 g води до леки симптоми на токсичност. Остро предозиране с 16 g води до остра бъбречна недостатъчност.
Симптомите на предозиране включват замаяност, тремор, главоболие, умора, припадъци, халюцинации, объркване, коремно неразположение, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Съобщавано е за обратима бъбречна токсичност.
Освен рутинните спешни мерки, напр. изпразване на стомаха, последвано от прием на медицински въглен, се препоръчва наблюдение на бъбречната функция, включващо и определяне на pH на урината и подкиселяването ѝ, за да се предотврати кристалурия. Пациентите трябва да се поддържат добре хидратирани. Калций и магнезий съдържащите антациди теоретично могат да редуцират абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране.
Само малко количество ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.
В случай на предозиране се провежда симптоматично лечение. Задължително се мониторира ЕКГ, поради възможноста за удължаване на QT интервала.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична груп: флуорохинолони, АТС код: J01MA02

Механизъм на действие
Както при всички флуорохинолонови антибактериални средства бактерицидният ефект на ципрофлоксацин е резултат от инхибицията на топоизомераза II (ДНК гираза) и топоизомераза IV, необходими за бактериалната ДНК репликация, транскрипция, възстановяване и рекомбинация.
PK/PD съотношение (Фармакокинетично/Фармакодинамично съотношение)
Ефективността зависи основно от връзката между максималната серумна концентрация C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (MIC) на ципрофлоксацин за даден бактериален патоген и отношението между площта под кривата (AUC) и MIC.
Механизъм на резистентност
Резистентността *in vitro* към ципрофлоксацин се придобива чрез стъпаловиден процес на възникване на мутации, както в ДНК гиразата, така и в топоизомераза IV. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони е различна. Единични мутации могат да не доведат до клинична резистентност, но множествени мутации обикновено водят до клинична резистентност, към много или към всички активни субстанции в дадения клас.
Механизмите за резистентност като непропускливост и/или ефлукс-помпа за активното вещество може да имат вариабилен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, която зависи от физикохимичните свойства на различните активни субстанции в класа и афинитета към транспортните системи на всяко активно вещество. Всички механизми на *in vitro* резистентност се наблюдават обичайно при клинични изолати. Механизмите на резистентност, които инактивират други антибиотици, като бариери на пропускливостта (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизми, могат да повлияят чувствителността към ципрофлоксацин.
Съобщено е за плазмид-медиирана резистентност, кодирана от qnr-гени.
Спектър на антибактериална активност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ • 18

Граничните стойности (breakpoints) разделят чувствителните щамове от щамовете с умерена чувствителност и последните от резистентните щамове:

EUCAST препоръки

микроорганизми	Чувствителност	Резистентност
Enterobacteriaceae	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
Pseudomonas spp.	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L
Acinetobacter spp.	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Staphylococcus spp.[1]	S ≤ 1 mg/L	R > 1 mg/L
Haemophilus influenzae и *Moraxella catarrhalis*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 0.5 mg/L
Neisseria gonorrhoeae	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
Neisseria meningitidis	S ≤ 0.03 mg/L	R > 0.06 mg/L
Не свързани с определен вид*	S ≤ 0.5 mg/L	R > 1 mg/L

1 Staphylococcus spp. – стойностите се отнасят за терапия с високи дози ципрофлоксацин.
* несвързаните с определен вид стойности са определени основно на базата на фармакокинетични/фармакодинамични (PK/PD) данни и са независими от разпределението на MIC за отделните видове. Те могат да се използват само при видове, за които не е дадена видово специфична стойност (breakpoint) и не за тези, за които се препоръчва изследване на чувствителността.
Преобладаването на придобита резистентност за определени видове може да варира в зависимост от географския регион и времето, и е желателна информираност за наличната местна резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. Когато е необходимо, се търси експертно мнение, особено когато местната преобладаваща резистентност е такава, че използването на агента при някои видове инфекции е съмнително.
Групиране на видовете в зависимост от чувствителността им към ципрофлоксацин (за *Streptococcus* вж точка 4.4)

Предимно чувствителни видове
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* (**$**), *Chlamydia pneumonia* (**$**), *Mycoplasma hominis* (**$**), *Mycoplasma pneumonia* (**$**).

Видове, за които придобитата резистентност може да представлява 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.*
Естествено резистентни организми

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ 19*

Аеробни грам-положителни микроорганизми: *Actinomyces, Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes*
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми: *Stenotrophomonas maltophilia*
Анаеробни микроорганизми: С изключение на изброените по-горе.
Други микроорганизми: *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*

*** демонстрирана е клинична ефективност при чувствителни изолати при утвърдени клинични индикации**
+ степен на резистентност ≥ 50% в една или повече страни на ЕС.
($): естествена умерена чувствителност при отсъствие на придобит механизъм на резистентност.
(1): изследванията са провеждани в експериментални инфекции при животни след инхалиране на спори на Bacillus anthracis. Тези изследвания разкриват, че започването на антибиотична терапия скоро след експозицията предотвратява появата на болест, когато лечението цели намаляване на броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчваната употреба при хора се основава, основно на чувствителността *in vitro* и на експериментални резултати с животни, както и на ограничен брой данни от приложение на хора. Лечение на възрастни в продължение на два месеца с орален ципрофлоксацин, даван по 500 mg два пъти дневно, се счита ефективно да предотврати антраксна инфекция у хора. За лечението на антракс лекуващият лекар трябва да се консултира с националните или международните консенсусни документи относно лечението на антракс.
(2): метицилин-резистентните S. aureus много често показват кръстосана резистентност към флуорохинолони. Степента на резистентност към метицилин е около 20 до 50% измежду всички видове стафилококи и е обикновено по-висока при вътреболнични изолати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция
След еднократен прием през устата на доза от 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблетки, веществото се абсорбира бързо и екстензивно, основно през тънките черва като максимални серумни концентрации се достигат след 1-2 часа.
Еднократни дози от 100-750 mg водят до дозо-зависими максимални серумни концентрации (C_{max}) между 0,56 и 3,7 mg/L. Серумните концентрации се повишават, пропорционално, с повишаване на дозите до 1000 mg.
Абсолютната бионаличност е 70-80%.
Доза от 500 mg, давана през устата на всеки 12 часа, води до постигане на площ под кривата серумна концентрация-време (AUC), еквивалентна с тази, постигана с вътревенозно вливане на 400 mg ципрофлоксацин за 60 мин. на всеки 12 часа.

Разпределение
Свързването на ципрофлоксацин с белтъците е слабо (20-30%). Ципрофлоксацин се намира в плазмата предимно в нейонизирана форма и има голям обем на разпределение в равновесно състояние от 2-3 L/kg телесна маса. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в редица тъкани като бял дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синуси, възпалителни огнища (течност от кожни мехури, причинени от *cantharides*) и урогениталните пътища (урина, простата, ендометриум), където общата концентрация превишава достигнатата плазмена концентрция.

Биотрансформация
Съобщено е за наличие на четири метаболита в ниски концентрации, идентифицирани както следва: дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3),

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

формилципрофлосацин (M4). Метаболитите притежават антимикробна активност *in vitro*, но в по-ниска степен от изходното съединение.
Ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензими.

Елиминиране
Ципрофлоксацин се екскретира непроменен предимно чрез урината и в по-малка степен – чрез фекалиите. Серумният полуживот на елиминиране при индивиди с нормална бъбречна функция обикновено е 4-7 часа.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	При прием през устата	
	Урина	Фекалии
Ципрофлоксацин	44.7	25.0
Метаболити (M1 -M4)	11.3	7.5

Бъбречният клирънс е между 180-300 ml/kg/h, а тоталният клирънс на организма е между 480-600 ml/kg/h. Ципрофлоксацин се подлага както на глумерулна филтрация, така и на тубулна секреция. Тежко увредената бъбречна функция води до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа. Извънбъбречният клирънс на ципрофлоксацин е резултат на активна транс-интестинална секреция и метаболизъм. 1% от дозата се екскретира чрез жлъчните пътища. Ципрофлоксацин се открива в жлъчката във високи концентрации.

Педиатрична популация
Фармакокинетичните данни при деца са ограничени.
При изследване е установено, че C_{max} и площта под кривата (AUC) не зависят от възрастта (за деца над 1-годишна възраст). Не е забелязано съществено повишение на C_{max} и AUC при многократен прием (10 mg/kg три пъти дневно).
При 10 деца с тежък сепсис C_{max} е била 6.1 mg/L (диапазон 4.6-8.3 mg/L) след едночасово вътревенозно вливане на 10 mg/kg при децата под една година и 7.2 mg/L (диапазон 4.7-11.8 mg/L) при децата между 1 и 5 години. Площта под кривата (AUC) за съответните възрастови групи е 17.4 mg*h/L (диапазон 11.8-32.0 mg*h/L) и 16.5 mg*h/L (диапазон 11.0-23.8 mg*h/L).
Тези стойности се вместват в диапазона, съобщен за възрастни при терапевтични дози. Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ на пациентите в детска възраст с различни инфекции предполагаемият среден полуживот при деца е приблизително 4-5 часа, като бионаличността на пероралната суспензия варира между 50 и 80%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за токсичност при единично прилагане, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.
Както редица други хинолони, ципрофлоксацин е фототоксичен за животни при клинично релевантни експозиционни нива. Данните от фотомутагенността/фотоканцерогенността показват слаб фотомутагенен или фототуморогенен ефект на ципрофлоксацин *in vitro* и при животни. Този ефект е сравним с ефекта на други инхибитори на гиразата.
Ставна поносимост:
Както е съобщавано за други инхибитори на гиразата, ципрофлоксацин уврежда големите носещи стави при млади животни. Степента на увреда на хрущяла зависи от възрастта, вида и дозата. Увреждането може да се редуцира чрез намаляване на тежестта, носена от ставата. Изследванията на зрели животни (плъхове, кучета) не разкриват хрущялни лезии.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При изследвания върху кучета ципрофлоксацин е предизвикал тежки ставни промени при терапевтични дози в двуседмичен лечебен курс, които не са отзвучали и след 5 месеца.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Таблетно ядро
Царевично нишесте
Целулоза, микрокристална
Магнезиев стеарат
Кросповидон
Силициев диоксид, колоиден безводен
Желатин
Таблетна обвивка
Хипромелоза
Макрогол 4000
Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 (три) години.

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ципрофлоксацин Алкалоид 250 mg:
Таблетките са опаковани в блистер (Al/PVC/PVDC), всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки. Картонената кутия съдържа 10 таблетки (1 блистер) и листовка за пациента.
Ципрофлоксацин Алкалоид 500 mg:
Таблетките са опаковани в блистер (Al/PVC/PVDC), всеки блистер съдържа 10 филмирани таблетки. Картонената кутия съдържа 10 таблетки (1 блистер) и листовка за пациента.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.
Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Алкалоид" ЕООД



бул. Никола Й.Вапцаров, № 51-А, ет. 4,
гр. София 1407, България
тел.: +359 2 80 81 081
имейл : office@alkaloid.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ципрофлоксацин Алкалоид 250 mg филмирани таблетки - № 20000085
Циприфлоксацин Алкалоид 500 mg филмирани таблетки - № 20000086

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

Дата на първо разрешаване: 04.02.2000 г.
Дата на последно подновяване: 12.05.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2026

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *