

ИЗДАНИЕ НА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код РДа. № 20000085/86	
Разрешение № 2966-5, 25-05-2015	
Одобрение №	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИТЕРАЛ 250 mg филмирани таблетки

CITERAL 250 mg film-coated tablets

ЦИТЕРАЛ 500 mg филмирани таблетки

CITERAL 500 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Цитерал 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

* Филмирани таблетки

Цитерал 250 mg представлява бели до бледо жълти на цвят, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки.

Цитерал 500 mg представлява бели до бледо жълти на цвят, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с разделителна линия 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. Преди започване на терапия е необходимо е да се обярне специално внимание на информацията относно резистентността към ципрофлоксацин. Да се имат предвид официалните препоръки относно правилната употреба на антибактериалните средства.

Възрастни

Инфекции на долните дихателни пътища, предизвикани от грам-отрицателни бактерии



- екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест;
- бронхо-пулмонални инфекции при муковисцидоза или бронхиектазии;
- пневмония

Хронично супуративно възпаление на средното ухо

Остра екзацербация на хроничен синуит, особено ако е предизвикан от грам-отрицателни бактерии

Инфекции на пикочните пътища

Гонококов уретрит и цервицит

*Орхиепидидимит, включително случаите, когато е предизвикан от *Neisseria gonorrhoeae**

*Тазова възпалителна болест, включително случаите, когато са предизвикани от *Neisseria gonorrhoeae**

При гореспоменатите genitalни 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

Лечение на инфекции при неутропенични пациенти

Профилактика на инфекции при неутропенични пациенти

*Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis**

Инхалаторен антракс (постекспозиционна профилактика и лечение)

Педиатрична популация

*Бронхо-пулмонарни инфекции при муковисцидоза, предизвикани от *Pseudomonas aeruginosa**

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пневлонефрит

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 опит в лечението на муковисцидоза и/или тежки инфекции при деца и подрастващи (виж т 4.4 и 5.1).

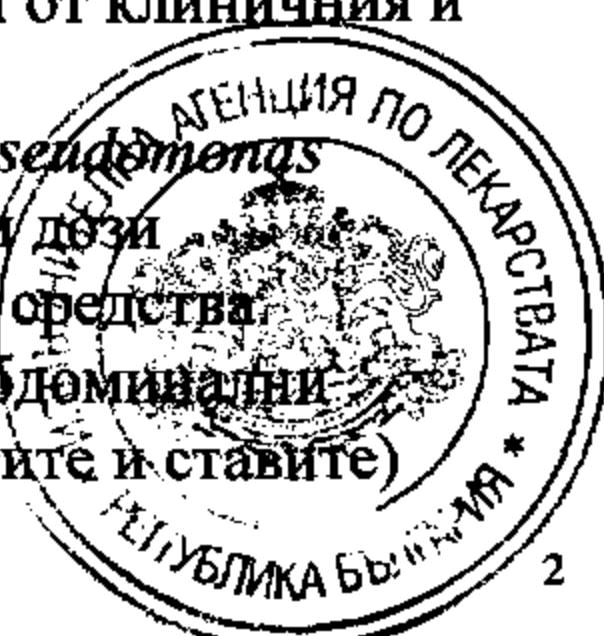
4.2 Дозировка и начин на приложение

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 изиска 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 изиска 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
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	500 до 750 mg два пъти дневно
	Малигнен външен отит	750 mg два пъти дневно
Инфекции на пикочните пътища	Неусложнен цистит	250 до 500 mg два пъти дневно
		При жени в пременопауза може да се приложи еднократна доза от 500 mg
	Усложнен цистит, неусложнен пиелонефрит	500 mg два пъти дневно
	Усложнен пиелонефрит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно
	Простатит	500 mg два пъти дневно до 750 mg
		Най-малко 10 дни, може да се продължи и повече от 21 дни при някои специални обстоятелства (като абцеси)
		2 до 4 седмици (остър) до 4 до 6 седмици



		два пъти дневно	(хроничен)
Полови инфекции	Гонококов уретрит и цервицит	500 mg като еднократна доза	1 ден (еднократна доза)
	Епидидимоорхит и възпаление в малкия таз	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Най-малко 14 дни

Индикации	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)
Стомашно-чревни инфекции и интраабдоминални инфекции	Диария, предизвикана от бактериални патогени, вкл. <i>Shigella</i> spp., различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на тежка диария при пътуване	500 mg два пъти дневно 1 ден
	Диария, предизвикана от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пъти дневно 5 дни
	Диария, предизвикана от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пъти дневно 3 дни
	Тиф	500 mg два пъти дневно 7 дни
	Интра-абдоминални инфекции,	500 mg два пъти дневно до 750 mg 5 до 14 дни



	причинени от грам-отрицателни бактерии	два пъти дневно	
Инфекции на кожата и меките тъкани	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	
Лечение на инфекции или профилактика на инфекции при неутропенични пациенти	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	Терапията трябва да продължи през целия период на неутропения Комбинираното приложение на ципрофлоксацин трябва да става с подходящи антибактериални агенти в съответствие с официалните препоръки	
Индикации	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)	
Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от <i>Neisseria meningitidis</i>	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	500 mg два пъти дневно	60 дни след установяване на експозицията на <i>Bacillus anthracis</i>	



оправдано		
Лечението трябва да започне възможно най-скоро след предполагаема или сигурна експозиция		

Педиатрична популация

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 единократна доза 750 mg	10 до 14 дни
Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит	10 mg/kg телесна маса два пъти дневно до 20 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална единократна доза 750 mg	10 до 21 дни

Индикации	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (потенциално включено инициално парентерално приложение на ципрофлоксацин)
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 единократна доза 500 mg	60 дни след установяване на експозицията на <i>Bacillus anthracis</i>



Други тежки инфекции	20 mg/kg телесна маса два пъти дневно с позволена максимална единократна доза 750 mg	В зависимост от вида на инфекцията

Пациенти в напредната възраст

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

Бъбречна и чернодробна недостатъчност

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

Креатининов клирънс [ml/min/1.73 m ²]	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 перitoneална диализа	> 169	250-500 mg на всеки 24 часа

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

Начин на приложение

Таблетките се приемат с течност, без да се сдъвкат 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) (виж т. 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 или към някое от помощните вещества изброени в точка . 6.1, или към други хинолони.

Едновременно приложение на ципрофлоксацин и тизанидин (виж т. 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Орхиепидидимит и възпалителни състояния в малкия таз могат да бъдат причинени от флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин трябва да се прилага в комбинация с друг подходящ антибактериален агент, освен ако не е изключена ципрофлоксацин-резистентната *Neisseria gonorrhoeae*. Ако след три дни лечение не се постигне клинично подобрение, терапията се коригира.

Интра-абдоминални инфекции

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

Диария при пътуване

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/рисък поради възможните странични ефекти, свързани със ставите и околните тъкани.

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/рисък, 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 (виж т. 4.8) и да са живото-застрашаващи. Ако настъпи такава реакция, приемът на ципрофлоксацин се преустановява веднага и се търси квалифицирана медицинска помощ.

Мускуло-скелетна система

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/рисък, 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.

При третиране с ципрофлоксацин може да възникне тендинит и скъсване на сухожилие (особено ахилесовото) понякога двустранно в първите 48 часа от приема. Рискът от тендинопатия се увеличава при пациенти в напреднала възраст или при такива, лекувани едновременно с кортикоステроиди (виж т. 4.8).

При всеки симптом на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление) лечението с ципрофлоксацин се преустановява. Необходимо е да се съблюдава засегнатият крайник да е в покой.

Ципрофлоксацин трябва да се прилага внимателно при пациенти с миастения гравис (виж т. 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 (виж т. 4.8).

Централна нервна система

За хинолоните е известно, че могат да предизвикат припадък или да понижат прага за получаване на припадък. Ципрофлоксацин се използва внимателно 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 (виж т. 4.8). Психиатрични реакции могат да възникнат и след първия прием на ципрофлоксацин. В редки случаи депресията или психозата могат да прогресират до самоунищожително поведение. В такива случаи лечението с ципрофлоксацин се преустановява.

Съобщавано е за случаи на полиневропатия (въз основа на неврологични симптоми като болка, парене, нарушена чувствителност или мускулна слабост самостоятелно или в комбинация) при пациенти, лекувани с ципрофлоксацин. Лечението се преустановява при пациенти, показвали симптоми на невропатия, включващи болка, парене, мравучкане, изтърпване и/или слабост, за да се предотврати появата на трайни поражения (виж т. 4.8).

Нарушения на зрението

Ако възникне нарушение на зрението или никакви нарушения на очите, незабавно трябва да се направи консултация с офтальмолог.

Сърдечни нарушения

Тъй като приемът на ципрофлоксацин е свързан със случаи на удължаване на QT (виж т. 4.8), необходимо е внимание при предписване на медикамента на пациенти с риск за аритмия torsades de pointes.

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 (живото-застрашаващ с възможен фатален изход), изискващ незабавно лечение (виж т. 4.8). В такива случаи приемът на ципрофлоксацин се преустановява веднага и се назначава подходяща терапия. При тази ситуация антипептикалните медикаменти са противопоказани.

Бъбреци и никочни пътища

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

Черен дроб и жълчка

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

Глюкозо-б-фосфат-дехидрогеназен дефицит

Съобщавано е за хемолитични реакции при прием на ципрофлоксацин от пациенти с глюкозо-б-фосфат-дехидрогеназен дефицит. При такива пациенти лечението с ципрофлоксацин трябва да се избяга, освен ако потенциалната полза от лечението превишава многократно възможния рисков. 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, придружен 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, ропинирол, тизанидин). 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) (виж т. 4.5).

Метотрексат

Не се препоръчва едновременната употреба на ципрофлоксацин и метотрексат (виж т. 4.5).

Повлияване на лабораторни тестове

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

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефект на други продукти върху ципрофлоксацин:

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), сукралфат или антиацидни средства и силно буфериращи медикаменти (таблетки диданозин), съдържащи магнезий, алуминий или калций, редуцират абсорбцията на ципрофлоксацин. Затова ципрофлоксацин се приема или 1-2 часа преди или най-малко 4 часа след прием на такива средства. Ограничението не се отнася за антиацидни средства от групата на H₂-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 абсорбцията му.

Пробенецид

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

Ефект на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Тизанидин

Тизанидин не бива да се приема заедно с ципрофлоксацин (виж т. 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 повищени плазмени нива на метотрексат и повишен риск от метотрексат-свързани токсични реакции. Едновременната употреба не се препоръчва (виж т. 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 (виж т. 4.4).

Други ксантинови производни

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

Фенитоин

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

Перорални антикоагуланти

Едновременният прием на ципрофлоксацин и варфарин може да усили антикоагулантния ефект. Многократно е съобщавано за усиливане на антикоагулантния ефект при пациенти, лекувани с антибактериални средства, включително флуорохинолони. 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 INR да се следи често по време и скоро след едновременно приемане на ципрофлоксацин и перорални антикоагуланти.

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 появя на ропинирол-свързани странични ефекти и ако е необходимо, дозата се коригира (виж т. 4.4).

Клизапин

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 (виж т. 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност



Наличните данни относно приема на ципрофлоксацин от бременни жени не показват рисък 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 (виж т. 5.3). За предпочтение е да се избягва употребата на ципрофлоксацин по време на бременността.

Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в майчиното мляко. Поради потенциалния рисък 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 ($< 1/10000$), 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.

Редки: колит, обусловен от антибиотичната терапия (много рядко с възможен фатален изход) (виж т.4.4).

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

Редки: алергична реакция, алергичен едем/ангиоедем.

Много редки: анафилактична реакция, анафилактичен шок (животозастрашаващ) (виж т. 4.4), подобна на серумна болест реакция.

Нарушения на метаболизма и храненето

Нечести: анорексия.

Редки: хипергликемия.

Психични нарушения

Нечести: психомоторна хиперреактивност/възбуда



Редки: объркане и дезориентираност, тревожност, необичайни сънища, депресия, халюцинации.

Много редки: психотични реакции (виж 4.4).

Нарушения на нервната система

Нечести: главоболие, замаяност, разстройства на съня, нарушения на вкуса.

Редки: пар- и дисестезия, хипоестезия, тремор, припадъци (виж т. 4.4), вертиго.

Много редки: мигрена, нарушена координация, нарушения в походката, разстройства в обонянието, повишено вътречерепно налягане.

Неизвестна честота: периферна невропатия (виж 4.4).

Нарушения на очите

Редки: нарушено зрение.

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, удължаване на QT, torsades de pointes (разновидност на камерната аритмия).

Тези състояния са описани през постмаркетинговия период и са наблюдавани предимно при пациенти с наличие на риск за удължаване на QT (виж 4.4).

Съдови нарушения

Редки: вазодилатация, хипотензия, синкоп.

Много редки: васкулит.

Респираторни, гръден и медиастинални нарушения

Редки: диспнея (включително астматичен пристъп).

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, диария.

Нечести: повръщане, гастроинтестинални и коремни болки, диспепсия, флатуленция.

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) (виж т. 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив, пруритус, уртикария.

Редки: реакции на фоточувствителност (виж т. 4.4).

Много редки: петехии, еритема мултиформе, еритема нодозум, синдром на Стивън-Джонсън (потенциално животозастрашаващ), токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Нечести: мускулноскелетна болка (болки по крайниците, болки в гърба, болки в гръден кош), болки в ставите.

Редки: миалгия, артрит, повишен мускулен тонус и крампи.

Много редки: мускулна слабост, тендинит, скъсване на сухожилие (предимно ахилесово сухожилие) (виж т. 4.4), изостряне на симптомите на миастения гравис (виж т. 4.4).

Нарушения от страна на бъбреците и никочните пътища



Нечести: бъбречно увреждане.

Редки: бъбречна недостатъчност, хематурия, кристалурия (виж т. 4.4),
тубулоинтерстициален нефрит.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения, треска.

Редки: едем, изпотяване (хиперхидроза).

Изследвания

Нечести: повишение на алкалната фосфатаза в кръвта.

Редки: патологично ниво на протромбин, повищена амилаза.

Педиатрична популация

Случаите на артропатия, споменати по-горе, се отнасят до изпитвания, провеждани с
възрастни пациенти. При деца често се съобщава за артропатия. (виж т. 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
изиска да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за
съобщаване:

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, трепор, 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 се препоръчва наблюдение на бъбречната функция,
включващо и определяне на pH на урината и подкисляването ѝ, за да се предотврати
кристалурия. Пациентите трябва да се поддържат добре хидратирани.

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

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 отношение (фармакокинетично/фармакодинамично отношение):

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 кърстосана 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 непропускливо 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-медирирана резистентност, кодирана от qnr-гени.

Спектър на антибактериална активност:

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

EUCAST препоръки

микроорганизми	Чувствителност	Резистентност
<i>Enterobacteria</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 0.5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
Не свързани с определен вид*	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

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* виж т. 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

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 urealyticum*

* демонстрирана е клинична ефективност при чувствителни изолати при утвърдени клинични индикации

+ степен на резистентност $\geq 50\%$ 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 инхилиране 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

Сързването 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 концентрация.

Метаболизъм

Съобщено е за наличие на четири метаболита в ниски концентрации, идентифициирани както следва: дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (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 жълчните пътища. Ципрофлоксацин се открива в жълчката във високи концентрации.

Педиатрична популация

Фармакокинетичните данни при деца са ограничени.

При изследване е установено, че Сmax и площта под кривата (AUC) не зависят от възрастта (за деца над 1-годишна възраст). Не е забелязано съществено повишение на Сmax и AUC при многократен прием (10 mg/kg три пъти дневно). При 10 деца с тежък сепсис Сmax 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 хора на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

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. Увредата може да се редуцира чрез намаляване на тежестта, носена от ставата. Изследванията на зрели животни (плъхове, кучета) не разкриват хрущялни лезии. При изследвания върху кучета ципрофлоксацин е предизвикал тежки ставни промени при терапевтични дози в двуседмичен лечебен курс, които не са отзукали 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, Е171

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

ЦИТЕРАЛ 250 mg: 10 филмирани таблетки, опаковани в блистер /PVC/TE/PVdC фолио и Al-фолио/ и листовка за пациента, поставени в картонена кутия.

ЦИТЕРАЛ 500 mg: 10 филмирани таблетки, опаковани в блистер /PVC/TE/PVdC фолио и Al-фолио/ и листовка за пациента, поставени в картонена кутия.

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
ж.к. "Мотописта" 2,
ул."Рикардо Вакарини" № 2, ет.3, ап.10
гр.София 1404, Р. България
тел. +359 2 80 81 081
факс: +359 2 95 89 367
e-mail: office@alkaloid.bg

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЦИТЕРАЛ 250 mg филмирани таблетки - № 2000085/12.05.2011
ЦИТЕРАЛ 500 mg филмирани таблетки - № 20000086/12.05.2011

**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

09/2014

