

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към	10934, 10935
разрешение за употреба №	1.06.05
672/12.04.05	<i>M. M. M.</i>

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ciprobay® 200 (инфузионен разтвор)

Ciprobay® 400 (инфузионен разтвор)

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

*Ciprobay® 200*

1 банка с 100 ml инфузионен разтвор съдържа: 254,4 mg ciprofloxacin-lactat, съответстващи на 200 mg ciprofloxacin.

*Ciprobay® 400*

1 банка с 200 ml инфузионен разтвор съдържа: 508,8 mg ciprofloxacin-lactat, съответстващи на 400 mg ciprofloxacin.

За помощните вещества: вижте раздел 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

При възрастни:

Неусложнени и усложнени инфекции, причинени от патогенни микроорганизми, чувствителни към ciprofloxacin.

- Инфекции:

- на дихателните пътища. Ciprobay не се използва като лекарствен продукт на пръв избор при пневмококови пневмонии, придобити в обществото. Използването на Ciprobay се препоръчва обаче при така наречените проблемни причинители (напр. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*);

- на средното ухо (otitis media), на параназалните синуси (sinusitis), по-специално ако те са причинени от грамотрицателни организми, включително *Pseudomonas* или *Staphylococcus*.

Поради това Ciprobay не е показан за лечение на остър бактериален фарингит;

- на очите;

- на бъбреците и/или горния уринарен тракт;

- на половите органи, включително аднексит, гонорея и простатит;

Ciprobay е неефективен срещу *Trichomonas pallidum*.

- на коремната кухина (напр. бактериални инфекции на стомашно-чревния тракт, на жлъчните пътища, при перитонит);

- на кожата и меките тъкани;

- на костите и ставите.

- Сепсис



- Инфекции или застрашаващ риск (профилактика) при пациенти с отслабена имунна система (напр. пациенти на имуносупресивно лечение или с неутропения).
- За селективно почистване на червата при пациенти на имуносупресивно лечение.

При деца и подрастващи:

За лечение на остра инфекция на кистична фиброза, причинена от *P. aeruginosa* при деца и младежи на възраст от 5-17 години, ако не може да се използват по-ефективни парентерални възможности за лечение. Не се препоръчва употребата на Ciprobaу при други индикации.

При антракс:

За незабавна терапия и за лечение на антракс след инхалиране на причинителите *Bacillus anthracis*.

Трябва да се спазват официалните препоръки за подходяща употреба на антибиотици.

#### 4.2 Дозировка, начин на приложение и продължителност на употреба

- Дозировка

Възрастни:

Ако не е предписано по друг начин, се препоръчват следните ориентировъчни дози (табл. 1):

Показания	Единични/Дневни дози при възрастни (mg Ciprofloxacin) 2 пъти дневно на интервал от 12 часа или 3 пъти дневно на интервал от 8 часа
Инфекции на дихателните пътища* - според тежестта и причинителя	2 x 200-400
Инфекции на пикочните пътища - остри, некомплицирани - цистит (при жени преди менопаузата) - усложнени	2 x 100 единична доза 100 2 x 200
Гонорея - екстрагенитална - остра, некомплицирана	2 x 100 единична доза 100
Диария	2 x 200
Други инфекции* (виж Терапевтични показанията)	2 x 200 – 400

Табл. 1: Препоръчителни единични/дневни дози при възрастни

- При особено тежки, животозастрашаващи инфекции, по-специално при участие на *Pseudomonas*, стафилококи или стрептококи, напр. причинени от стрептококи пневмонии, рецидивиращи инфекции при пациенти с кистична фиброза, инфекции на костите и ставите, сепсис перитонит, препоръчителните дози са 3 x 400 mg ciprofloxacin.



При инфекции на уро-гениталния тракт, причинени от хламидии, дозата може да се увеличи на 3 x 400 mg интравенозно.

Интравенозното лечение може да се последва от по-нататъшна перорална терапия със същото лекарство.

Пациенти в напреднала възраст:

Пациенти в напреднала възраст трябва да получават възможно най-ниски дози в зависимост от тежестта на тяхното заболяване и креатининовия клирънс.

Деца и подрастващи:

Клиничните и фармакологичните данни подкрепят употребата на ciprofloxacin при деца и подрастващи на възраст от 5 до 17 години с остри инфекции, причинени от *P. aeruginosa*, на кистична фиброза при доза от 10 mg/kg i.v. 3 x дневно (максимално 1200 mg/ден).

При антракс:

Възрастни: 400 mg 2 пъти дневно (1 банка Ciprobay 400 2 пъти дневно, респ. 2 банки Ciprobay 200 2 пъти дневно)

Деца: 10 mg/kg телесно тегло 2 пъти дневно.  
Да не се надвишава максималната дневна доза от 400 mg при деца.

Лечението трябва да започне незабавно след подозирано или доказано инхалиране на причинители на антракса.

Може да се приеме наличие на терапевтична ефективност след прилагане на тези дози въз основа на чувствителността на причинителите *in vitro* или на съответното очаквано ниво в плазмата (виж и Раздел 5 – Фармакологични особености).

Ограничена бъбречна или чернодробна функция:

Възрастни:

1. Ограничена бъбречна функция

- креатининов клирънс:	между 31 и 60 ml/min. или
концентрация на креатинин в серума:	между 1,4 и 1,9 mg/100 ml
перорална доза:	макс. 1000 mg ciprofloxacin дневно
венозна доза:	макс. 800 mg ciprofloxacin дневно

- креатининов клирънс:	30 ml/min или
серумна концентрация на креатинин:	$\geq 2$ mg/100 ml
перорална доза:	макс. 500 mg ciprofloxacin дневно
венозна доза:	макс. 400 mg ciprofloxacin дневно

2. Увредена бъбречна функция + хемодиализа

Дозировка както при т. 1, в дните с диализа: непосредствено след диализата.

3. Увредена бъбречна функция + CAPD с перитонит



Прибавяне на инфузионен разтвор Ciprobaу към диализата (интрапериотеално):

50 mg ciprofloxacin на литър диализат 4 x дневно на интервали от 6 часа. При това показание съществуват ограничени клинични данни с много малък брой пациенти. За да бъдат достигнати достатъчно високи концентрации на ciprofloxacin в перитонеума, Ciprobaу трябва да се приложи в по-голяма доза. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции. При появата на клинично значими нежелани ефекти или симптоми на предозиране, дозата трябва да бъде намалена или лечението с Ciprobaу да се прекъсне.

4. Увредена чернодробна функция  
Не е необходимо специално определяне на дозата.
5. Увредена бъбречна и чернодробна функция  
Определяне на дозата както при т. 1, евентуално отчитане на концентрациите на ciprofloxacin в серума.

#### *Деца и подрастващи*

Не е проучвана дозировката при деца и подрастващи с увредена функция на бъбреците и черния дроб.

- Начин на приложение

Продължителността на инфузията е 30 мин. за 200 mg Ciproba и 60 мин. за 400 mg Ciprobaу. Инфузионните разтвори могат да бъдат инфузирани директно или прибавени към по-долу посочените съвместими инфузионни разтвори.

Инфузионните разтвори на Ciprobaу са съвместими със следните инфузионни разтвори:

с физиологичния разтвор на NaCl, Рингеров или Рингеров-лактатен разтвор, глюкоза 5 %-ен или 10%-ен разтвор.

При смесването на Ciprobaу с други съвместими инфузионни разтвори, готовият разтвор трябва да се използва веднага поради опасност от микробиологично контаминиране и реакции на светочувствителност.

- Продължителност на лечението

#### Възрастни:

Продължителността на терапията зависи от тежестта на заболяването както и от клиничното и микробиологичното протичане. По принцип лечението трябва винаги да продължи минимум 3 дни след понижаване на температурата или подобряване на клиничните симптоми.

Средна продължителност на лечение:

- 1 ден при остра неусложнена гонорея и цистит,
- до 7 дни при инфекциите на бъбреците, пикочните пътища и коремната кухина,
- през целия период на неутропения при пациенти с компрометирана имунна система,



- максимално до 2 месеца при остеомиелит,
- 7-14 дни при всички други инфекции.

При стрептококови инфекции лечението трябва да продължи минимум 10 дни поради опасност от по-късни компликации.

Хламидиалните инфекции трябва да бъдат лекувани също минимум 10 дни.

#### Деца и подрастващи

Продължителността на лечението при деца и подрастващи на възраст 5-17 години с остра белодробна екзацербация на кистична фиброза, причинена от *P. aeruginosa* е 10-14 дни.

#### При антракс:

- 60 дни при незабавна терапия и за лечение на инфекции след инхалиране на причинители на антракс.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към ciprofloxacin или други хинолонови химиотерапевтици или други съставки.
- Бременност и кърмене (вижте раздел 4.6)

### 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При епилептици и пациенти с предшестващи нарушения на централната нервна система (ЦНС) (напр. понижен праг на гърчове, анамнестични данни за гърчове, намален мозъчен кръвоток, органично мозъчно увреждане или инсулт в миналото) Ciprobaу трябва да бъде използван само, ако ползите от лечението превишават рисковете. Пациентите от тази група са изложени на опасност от нежелани реакции от страна на ЦНС.

В някои случаи може да се появят психотични реакции при първото приложение на Ciprobaу (до опити за самонараняване). В тези случаи трябва незабавно да се прекрати прилагането на Ciprobaу и да се уведоми лекуващия лекар.

При поява на тежка и персистираща диария по време на или след лечението трябва да се направи консултация с лекар, тъй като този симптом може да прикрива сериозно чревно заболяване (напр. животозастрашаващ псевдо-мембранозен колит, с възможен фатален изход), изискващо незабавно лечение. При тези случаи лечението с Ciprobaу трябва да бъде спряно и да започне подходящо лечение (напр. Vancomycin орално, 4 x 250 mg дневно). Противопоказани са лекарствени продукти, които подтискат перисталтиката.

В единични случаи при едновременното лечение с флуорхинолони е възможна поява на тендинит, евентуално с руптура на сухожилия (напр. на Ахилесовото сухожилие). Такива реакции са наблюдавани предимно при пациенти в напреднала възраст, които преди това са били системно лекувани с кортикостероиди. При съмнение за възпаление на сухожилие лечението с Ciprobaу трябва да бъде спряно незабавно, да се избягва физическо натоварване и евентуално да се започне лечение от лекар.



Независимо от факта, че при лечението с Ciprobaу много рядко настъпва фоточувствителност, пациенти, които се лекуват с Ciprobaу, не бива да се излагат ненужно на влиянието на слънчевата светлина и облъчвания с ултравиолетова светлина (високопланинско слънце, солариум). Лечението трябва да се прекъсне при поява на реакции на фоточувствителност (напр. кожни реакции, наподобяващи кожно изгаряне).

В изолирани случаи, отчасти след първата апликация настъпват реакции на свръхчувствителност (до анафилактични/анафилактични реакции). В тези случаи Ciprobaу трябва незабавно да се спре и да се потърси лекарско лечение (напр. противошокова терапия).

#### *Приложение при деца и подрастващи:*

Както и при другите инхибитори на гиразата, и ciprofloxacin предизвиква увреждания в носещите тежести стави на млади животни. Оценката на данните за безопасност при пациенти на възраст под 18 години с преимуществено кистична фиброза (муковисцидоза) дават указания за увреждания на ставите/хрущялната тъкан.

Съвременните данни подкрепят използването на ciprofloxacin за лечение на остри епизоди на инфекция, причинени от *P. Aeruginosa* при деца и подрастващи на възраст от 5 до 18 години с кистична фиброза; по настоящем няма достатъчен клиничен опит при употреба при деца и подрастващи с други инфекции, както и при деца под 5 години. Следователно ciprofloxacin не бива да се използва при други индикации и при деца под 5 години.

#### **4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

##### *Ciprobaу/Xanthine*

Едновременното приложение на Ciprobaу и теофилин може да доведе до нежелано повишаване на нивото на теофилин в серума, и до нежелани ефекти, причинени от теофилин, които в изолирани случаи могат да са животозастрашаващи или фатални. Ако едновременното приложение на двата препарата е неизбежно, трябва да се провери серумната концентрация на теофилина и дозата му съответно да бъде намалена. При едновременно приложение на Ciprobaу и кофеин, респ. пентоксифилин има данни за повишена концентрация в серума на тези деривати на ксантина.

##### *Ciprobaу/не-стероидни антифлогистци*

Проучване при животни доказват, че комбинацията от много високи дози хинолони (инхибитори на гиразата) и някои не-стероидни противовъзпалителни средства (но не ацетилсалицилова киселина) може да предизвика поява на гърчове.

##### *Ciprobaу/cyclosporin*

Наблюдавано е преходно повишаване нивото на серумния креатинин, когато са прилагани едновременно Ciprobaу и циклоспорин. Поради това при тези пациенти е необходимо внимателно мониториране (два пъти седмично) на серумните концентрации на креатинина.



*Ciprobay/Warfarin*

Едновременното приложение на Ciprobay и варфарин може да усилва действието на варфарина.

*Ciprobay/Glibenclamide*

В изолирани случаи едновременното приложение на Ciprobay и глибенкламид може да усилва действие на глибенкламид (хипогликемия).

*Ciprobay/Probenecid*

Пробенецидът оказва влияние върху бъбречната секреция на ciprofloxacin. Едновременното приложение на пробенецид и Ciprobay повишава серумните концентрации на ciprofloxacin.

*Ciprobay/Metoclopramide*

Метоклопрамид ускорява абсорбирането на Ciprobay и води до скъсяване на времето до постигане на максимални концентрации в плазмата. Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на ciprofloxacin.

*Ciprobay/Mexiletine*

Едновременното приложение на двата продукта може да доведе до повишени концентрации на мексилетин.

*Ciprobay/Phenytoin*

При едновременно прилагане на двата продукта са постъпили данни както за намалени, така и за повишени концентрации на фенитоина в серума.

*Ciprobay/Diazepam*

При едновременна употреба на двата продукта са постъпили данни както за намален клирънс на диазепам, така и за удължен период на полуразпад на диазепам. Препоръчва се внимателно наблюдение на терапията с диазепам.

*Ciprobay/Methotrexate*

При едновременното лечение с двата продукта чрез конкурентивното задържане на тубуларната секреция на метотрексат могат да се повишат неговите нива в плазмата. Тъй като това може да доведе до повишен риск от предизвикани от метотрексата токсични реакции, пациентите трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно.

*Ciprobay/Omeprazole*

При едновременното лечение с Ciprobay и omeprazole може да доведе до слабо намаляване на пика на плазмената ( $C_{max}$ ) концентрация и бионаличността (AUC) на ciprofloxacin.

**4.6 Бременност и кърмене**

Ciprobay не бива да се предписва на бременни и кърмещи жени, тъй като няма данни за безвредността на лекарственото средство при тази група пациенти, а въз основа на проучванията при животни не може изцяло да



се изключи възможността лекарството да причини увреждане на ставния хрущял при развиващия се организъм.

Проучванията при животни не дават данни за тератогенни ефекти (малформации).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Дори когато Ciprobaу 200/400 се приема точно по лекарско предписание, той може да повлияе скоростта на реакция до такава степен, че да увреди способността за шофиране, работа с машини или работа без сигурна опора на тялото. Това се отнася особено за началото на лечението, когато дозата се повишава, когато лекарството се сменя и във връзка с алкохол.

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции въз основа на всички клинични проучвания с ciprofloxacin, подредени по честота и по органи и ситеми:

система	нежелани лекарствени реакции
<b>Честота <math>\geq 1\%</math> до <math>&lt; 10\%</math></b>	
Храносмилателна система	Гадене, диария
Кожа и кожни придатъци	Обрив
<b>Честота <math>\geq 0,1\%</math> до <math>&lt; 1\%</math></b>	
Организъм като цяло:	Коремна болка, монилиаза, астения (чувство за обща слабост, умора)
Стомашно-чревна система	Повишение на SGPT, повръщане, диспепсия, абнормни чернодробни показатели, повишена алкална фосфатаза, анорексия, метеоризъм, билирубинемия
Кръвна система:	Еозинофилия, левкопения, повишен креатинин и урея
Мускуло-скелетна система:	Артралгия
Кожа и кожни придатъци	Сърбеж, макуло-папулозен обрив, уртикария
Сетивни органи:	Промяна на вкуса
Локална реакция:	Флебит, местни реакции на мястото на инжектиране.
<b>Честота <math>\geq 0,01\%</math> до <math>&lt; 0,1\%</math></b>	
Организъм като цяло:	Болка, болка в крайниците, в гърба и гърдния кош
Сърдечно-съдова система:	Тахикардия, мигрена, синкоп, вазодилатация (топли вълни), хипотония
Стомашно-чревна система:	Монилиаза (в устната кухина), жълтеница, холестатична жълтеница, псевдомембранозен колит
Кръвна система:	Анемия, левкопения (гранулоцитопения), левкоцитоза, промени в стойностите на коагулационни фактори-протромбинови стойности, тромбоцитопения, тромбоцитемия (тромбоцитоза)
Свръхчувствителност:	Алергични реакции, лекарствена треска, анафилактични (анафилактични) реакции
Метаболитни нарушения:	Едем (периваскуларен, васкуларен, лице), хипергликемия
Мускуло-скелетна система:	Миалгия, ставни нарушения (ставни отоци)





Централна нервна система:	Халюцинации, изпотяване, парестезия (периферна паралезия), тревожност, абнормни сънища (кошмари), депресия, тремор, гърчове, хиперестезия
Дихателна система:	Диспнея, оток на ларинкса
Кожа и кожни придатъци:	Реакции на фоточувствителност
Сетивни органи:	Тинитус, преходна загуба на слуха (особено във високите честоти), абнормно зрение (зрителни нарушения – диплопия, хроматопсия), промени във вкуса, загуба на вкус
Пикочо-полова система:	Остра бъбречна недостатъчност, абнормна бъбречна функция, вагинална монилиаза, хематурия, кристалурия, интерстициален нефрит

**Честота < 0,01%**

Сърдечно-съдова система:	Васкулит (петехии, хеморагични були, папули, формиране на крусти)
Храносмилателна система:	Монилиаза (стомашно-чревна), хепатит, хемолитична анемия
Свръхчувствителност:	Шок (анафилактичен, животозастрашаващ), пруритус, обрив
Метаболитни нарушения и разстройства в храненето:	Повишена амилаза, повишена липаза
Мускулно-скелетна система:	Миалгия
Нервна система	Гърчове от типа grand mal, нестабилна походка
Кожа и кожни придатъци:	Петехия, еритема мултиформе, еритема нодозум

Най-честите НЛР въз основа на спонтанните съобщения по честота и системи:

**Честота < 0,01%**

Храносмилателна система:	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност), животозастрашаващ псевдомембранозен колит с възможен фатален изход, панкреатит.
Кръвна система:	Агранулоцитоза, панцитопения (животозастрашаваща), потискане функция на костния мозък (възможно да е животозастрашаваща).
Свръхчувствителност:	Реакции, подобни на серумна болест
Мускулно-скелетна система:	Тендинит (предимно Ахилесово сухожилие), частична или пълна руптура на сухожилие (предимно Ахилесово сухожилие)
Нервна система:	Екзацербация на симптомите на миастения гравис, психоза, интракраниална хипертония, атаксия, хиперестезия, хипертония, треперене
Кожа и кожни придатъци:	Синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза (синдром на Lyell)
Сетивни органи	Паросмия, аносмия
Локални реакции:	Флебит, реакции на инжекционното място



#### 4.9 Предозиране

При остро предозиране са наблюдавани единични случаи на обратима бъбречна токсичност. Затова наред с рутинните мерки при спешни случаи се препоръчва и контрол на бъбречната функция.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Ciprobaу е антибиотик от класа на флуорохинолоните (АТС Code: J 01 MA 02).

##### *Начин на действие:*

Флуорохинолон със силно бактерицидно действие не само по време на пролиферативната фаза, но и във фазата на покой на бактериите.

##### *Механизъм на действие:*

По време на пролиферативната фаза на бактерията се осъществява сегментно спирализиране и деспирализиране на хромозомите. Решаваща роля в този процес играе ензимът ДНК-гираза. Ciprofloxacin инхибира ензима ДНК-гираза, като блокира метаболизма на бактерията, така че жизнено важната информация не може да се чете по-нататък от бактериалната хромозома.

##### *Спектър на действие:*

Ciprofloxacin действа ин-витро при концентрации в серума, които се достигат след поемане на препоръчаните дози, срещу голям брой грамотрицателни причинители, включително *Pseudomonas aeruginosa*. Неговото действие обхваща и грамположителни патогени, напр. стафилококи и стрептококи; анаеробните бактерии по принцип са по-малко чувствителни. MIC-breakpoints за ciprofloxacin, които разграничават чувствителните причинители от средно чувствителните и средно чувствителните от резистентните патогени възлизат според критериите на NCCLS и DIN на S 1 mg/l, респ. на R 4 mg/l.

За Ciprobaу е с доказана ин-витро активност и ефективност при клинична употреба при съответните индикации за следните видове патогени:

По принцип чувствителни са:

*Corinebacterium* spp., *Staphylococcus aureus* (Methicillin – чувствителни); *Acinetobacter* spp., *Aeromonas* spp., *Brucella melitensis*, *Campylobacter* spp., *Citricobacter* spp., *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Eschecheria coli*, *Haemophilus influenzae* (вкл.  $\beta$ -лактам резистентни щамове), *Haemophilus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis* (вкл.  $\beta$ -лактам резистентните щамове), *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae* (вкл.  $\beta$ -лактам резистентните щамове), *Neisseria meningitis*, *Pasteurella multocida*, *Providencia*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*,



*rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia liquefaciens*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*.

Причинители със средна чувствителност са:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus* (група А  $\beta$ -хемолизиращи), *Streptococcus* (група В  $\beta$ -хемолизиращи), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи *Viridans*;  
*Alcaligenes* spp., *Flavobacterium meningosepticum*, *Serratiamarcescens*;  
*Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp.;  
*Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia* spp.,  
*Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Най-често резистентни са:

*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (Methicillin резистентни),  
*Nocardia asteroides*  
*Bacteroides*

Честотата на придобитата резистентност може да варира по място и време при определени видове. Преди всичко при лечението на тежки инфекции от значение е познаването на локалната ситуация на резистентност.

*Развитие на резистентност:*

Проучвания in-vitro са показали, че резистентността към Ciprofloxacin се развива бавно и постепенно (тип multiple step). Развитие на плазмид-медирана резистентност не е доказана при Ciprofloxacin, както към  $\beta$ -лактамни антибиотици, аминогликозиди и тетрациклини.

Тъй като механизмът на действие на хинолоните се различава от този на другите класове антибиотици, чувствителните към ciprofloxacin патогени, които са развили резистентност към други антибиотици, като напр.  $\beta$ -лактамни антибиотици, аминогликозиди, тетрациклини, макролиди или пептидни антибиотици, сулфонамиди, триметоприм или нитрофуранови деривати, запазват най-общо своята чувствителност към ciprofloxacin. Бета-лактамазите или промените в свързващите пеницилина белтъци не оказват никакво влияние върху активността на ciprofloxacin.

Широко разпространената кръстосана резистентност се появява между хинолоните. Като се има пред вид изразената първична чувствителност на повечето патогени към ciprofloxacin, кръстосаната резистентност е по-слабо изразена при ciprofloxacin.

*Комбинация с други антибиотици*

Ciprofloxacin може да се използва в комбинация с друг антибиотик. In-vitro проучвания, проведени с обикновено чувствителните патогени, при които е използван Ciprofloxacin, комбинация с  $\beta$ -лактамни антибиотици и аминогликозиди, показват на първо място допълнителни или индиферентни ефекти в голяма част, докато



повишавания на ефектите са наблюдавани относително рядко и антагонистичните ефекти много рядко.

Възможни са следните комбинации с други лекарства:

За псевдомонас:	Ceftazidime
За стрептококи:	Mezlocillin, други ефективни $\beta$ -лактамни антибиотици
За стафилококи:	$\beta$ -лактамни антибиотици, по-специално Isoxazolyl penicilline, Vancomycin
За анаеробни:	Metronidazole, Clindamycin

#### *Ciprofloxacin при антракс*

За да се установи терапевтичната ефикасност при хора, серумните концентрации измерени при хора са използвани като сурогатни параметри за използване на Ciprobaу след инхалация на причинители на антракс.

При възрастни и деца са достигнати средни плазмени нива след прилагането на препоръчителните дози ciprofloxacin, които са равни или по-високи от тези при маймуните Rhesus, които са инхалирали спори на антракса и след това са лекувани с ciprofloxacin. Разликата в смъртността на лекуваните с Ciprobaу животни в сравнение с нелекуваната контролна група е статистически значима в полза на лекуваните животни ( $p=0,001$ ).

Фармакокинетиката на ciprofloxacin при хора е много добре проучена (виж раздел 5.2).

При възрастни в steady state са измерени върхови серумни нива от порядъка на 2,97  $\mu\text{g/ml}$  след перорален прием на 500 mg ciprofloxacin на всеки 12 часа и 4,56  $\mu\text{g/ml}$  след интравенозна апликация на 400 mg на всеки 12 часа. И в двата случая в steady state trough-ниво 0,2  $\mu\text{g/ml}$  е определено 12 часа след последната апликация.

При 10 деца на възраст от 6 до 16 години след двукратна инфузия на 10 mg/kg телесно тегло в продължение на 30 минути на интервал от 12 часа са достигнати върхови концентрации в серума от 8,3  $\mu\text{g/ml}$ ; trough-концентрациите са варирали между 0,09 и 0,26  $\mu\text{g/ml}$ . Децата последователно са получили Ciprobaу в доза от 15 mg/kg. След първия орален прием са измерени средни върхови нива от 3,6  $\mu\text{g/ml}$  (вижте също част 5.2 Фармакокинетика).

Съществуват изключително ограничени данни за поносимостта към препарата след продължително лечение на деца, включително и за ефектите върху хрущялната тъкан (вижте също част 4.8 Нежелани реакции).

В плацебо-контролирано проучване маймуни Rhesus са били изложени на средно инхалирана доза от 11 LD<sub>50</sub> (около  $5,5 \times 10^5$ , широта на обхвата 5-30 LD<sub>50</sub>) антраксни спори. Минималната инхибиторна концентрация (MIC<sub>90</sub>) от 0,08  $\mu\text{g/ml}$  е определена за използвания шамъв.



*Anthracis.* След перорален прием на 125 mg ciprofloxacin на 12-часов интервал в продължение на 30 дни, пикови серумни нива са достигнали от 0,98 µg/ml до 1,69 µg/ml към времето  $T_{max}$  (1 час след приложение) и условия в steady state. Средните серумни нива, измерени 12 часа след приложение (trough levels) са между 0,12 и 0,19 µg/ml.

Терапия е започнала 24 часа след контакт със спори на антракс. Смъртността при животните, лекувани орално в продължение на 30 дни е била значително по-ниска (1 от 9 животни) в сравнение с групата, лекувана с плацебо (9 от 10 животни). Разликата е значителна ( $p=0.001$ ). Едно животно, лекувано с ciprofloxacin е починало след края на 30-дневното лечение.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

След перорален прием ciprofloxacin се резорбира главно от дуоденума и горната част на тънкото черво и достига след 60-90 минути максимални серумни концентрации.

### Серумни концентрации

Таблица 2 съдържа стойности на серумни концентрации в mg/l след венозно приложение на Ciprobay

СЕРУМНИ КОНЦЕНТРАЦИИ (MG/L) СЛЕД ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ								
	Време след начало на инфузията (часове)							
	0,5	0,75	1	1,5	2,5	4,5	8,5	12,5
200 mg i.v. (30 min.)	3,4	1,40	1,00	0,70	0,50	0,30	0,10	0,10
400 mg i.v. (60 min.)	3,2	3,50	3,90	1,80	1,20	0,70	0,40	0,20

Табл. 2 Серумни концентрации след венозно приложение

Обемът на разпределение на ciprofloxacin в steady state възлиза на 2-3 l/kg.

### Свързване с протеин

Тъй като свързването на ciprofloxacin с белтъка е ниско (20-30 %) и субстанцията присъства в плазмата предимно в нейонизирана форма, почти цялата приложена доза може свободно да дифузира в екстраваскуларното пространство. По този начин концентрациите в определени телесни течности и тъкани могат значително да превишават съответните серумни нива.

### Метаболизъм/елиминиране

Ciprofloxacin се отделя най-общо непроменен като по-голямата част от дозата се елиминира през бъбрека (табл. 3). Бъбречният клирънс е между 3 и 5 mL/min/kg, общият клирънс възлиза на 8-10 mL/min/kg. Ciprofloxacin претърпява както гломерулна филтрация, така и тубуларна секреция.

Открити са ниски концентрации на четири метаболити в организираните по тяхната активност е значително по-ниска от тази на ciprofloxacin.



	Отделяне (в % на доза ciprofloxacin) приложение i. v.	
	урина	фекалии
Ciprofloxacin	61,5	15,2
Метаболити	9,5	2,6

Табл. 3: Екскреция на ciprofloxacin

1 % от приетата доза се екскретира чрез жлъчката. Наличността на ciprofloxacin в жлъчката е във високи концентрации.

#### *Период на елиминационен полуразпад*

Периодът на елиминационен полуразпад на ciprofloxacin е между 3 и 5 часа, както след перорален прием, така и след венозно приложение.

Тъй като ciprofloxacin се отделя не само ренално, но и в значителна степен чрез червата, единствено силно увредена ренална функция може да доведе до повишени периоди на елиминационен полуразпад в серума до 12 часа.

#### *Бионаличност*

След перорален прием ciprofloxacin се резорбира бързо и добре. Въпреки ефекта на първо преминаване оралната бионаличност е около 70-80 %.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### *Остра токсичност*

Острата токсичност на ciprofloxacin може да бъде оценена като много ниска с LD<sub>50</sub> 2500 - 5000 mg/kg в зависимост от животинския вид. След венозна инфузия LD<sub>50</sub> възлиза на 125-290 mg/kg в зависимост от животинския вид.

- *Проучвания върху подостра поносимост над 4 седмици*

*Перорално приложение:* Плъхове са понесли дози до и включително 100 mg/kg без увреждания. При кучета са били наблюдавани псевдоалергични реакции вследствие освобождаване на хистамин.

*Парентерално приложение:* В групата с най-високи дози при всеки отделен случай (плъхове с доза от 80 mg/kg и маймуни с доза от 30 mg/kg) в седимента на урината са установени кристали, съдържащи ciprofloxacin. Установени са също промени в индивидуални бъбречни тубули с типични реакции тип чуждо тяло, дължащи се на преципитати, наподобяващи кристали.

Наблюдаваните тубуларни промени не бива да се интерпретират като първичен токсичен ефект на ciprofloxacin (както при аминоклокозидите), а като вторични възпалителни реакции тип чуждо тяло, дължащи се на преципитация на кристален комплекс в дисталната бъбречна тубуларна система (срв. също с проучванията на субхроничната и хроничната токсичност).



- *Проучвания върху субхронична поносимост над 3 месеца*

*Перорално приложение:* Всички дози до и включително 500 mg/kg се понасят без увреждания при плъхове. При маймуни са наблюдавани кристалурия и промени в дисталните бъбречните тубули при групата с най-високи дози (135 mg/kg).

*Парентерално приложение:* Въпреки че промените в бъбречните тубули, наблюдавани при плъхове, са много леки, те са установени във всяка група. При маймуните те са установени само в групата с най-високи дози (18 mg/kg) и са свързани с леко намален брой еритроцити и концентрации на хемоглобина.

- *Проучвания върху хронична поносимост над 6 месеца*

*Перорално приложение:* Всички дози до и включително 500 mg/kg и 30 mg/kg се понасят добре без усложнения съответно при плъхове и маймуни. Промените в дисталните бъбречни тубули, наблюдавани при някои маймуни, са наблюдавани отново при маймуни в групата с най-високи дози (90 mg/kg).

*Парентерално приложение:* При маймуни са съобщени леко повишени концентрации на урея и креатинин и промени в дисталните бъбречни тубули в групата с най-високи дози (20 mg/kg).

- *Проучвания върху канцерогенността*

В проучвания върху канцерогенността при мишки (21 месеца) и плъхове (24 месеца) с дози до 1000 mg/kg телесно тегло/дневно при мишки и 125 mg/kg телесно тегло/дневно при плъхове (увеличение до 250 mg/kg телесно тегло/дневно след 22 седмица), не са установени данни за канцерогенен потенциал при нито една от дозите.

- *Мутагенен потенциал*

С ciprofloxacin са проведени 8 ин-витро и 4 ин-виво проучвания върху мутагенността. Според резултатите от тях няма показания за мутагенно действие на ciprofloxacin. Тази оценка е в съответствие с отрицателните резултати от проучванията върху канцерогенността при плъхове и мишки.

- *Проучвания върху репродуктивната токсикология*

- *Проучвания върху фертилността при плъхове*

Фертилитетът, интраутеринното и постнаталното развитие на младите организми и фертилитетът на F<sub>1</sub> поколението не са засегнати от ciprofloxacin.

- *Проучвания върху ембриотоксичността*

Не са установени данни за ембриотоксично и тератогенно действие на ciprofloxacin.

- *Пери- и постнатално развитие при плъхове*

Не са установени данни за влияние върху пери- и постнаталното развитие при животни. В края на наблюдавания период при хистологичните проучвания не са получени данни за ставно увреждане при подрастващите организми.



• *Специални проучвания върху поносимостта*

От сравнителни проучвания при животни, както с по-старата група на гиразни инхибитори (напр. налидиксова киселина и пипемидинова киселина), така и с по-новите гиразни инхибитори (напр. норфлоксацин и офлоксацин), е известно, че този клас лекарствена група причинява характерни увреждания. Могат да настъпят увреждания на бъбреците, увреждане на хрущяла на носещите стави при недоносени животни, а също и увреждания на очите.

- *Бъбречна поносимост*

Образуването на кристали, наблюдавани при проучвания с животни, са настъпили при определени рН-условия, които не се отнасят до хора.

Бавната инфузия на ciprofloxacin редуцира риска от преципитиране на кристали в сравнение с бързата инфузия.

Преципитацията на кристали в бъбречните тубули не води незабавно и автоматично до увреждане на бъбрека.

При проучвания върху животни увреждането се явява само с високи дози, със съответстващи високи нива на кристалурия. Така например въпреки че високите дози винаги причиняват кристалурия, те се понасят добре и след 6 месеца без увреждания и без реакции тип чуждо тяло, които се явяват в индивидуалните дистални бъбречни тубули.

Увреждане на бъбреците без наличие на кристалурия не е наблюдавано. Следователно бъбречното увреждане при проучвания с животни не трябва да се счита за първично токсично действие на ciprofloxacin върху бъбречната тъкан (както напр. при аминоклокозидите), а като типични вторични възпалителни реакции тип чуждо тяло, дължащи се на преципитация на кристални комплекси от ciprofloxacin, магнезий и белтък.

- *Проучвания върху поносимостта при ставите*

Както е известно от проучвания върху други инхибитори на гиразата, ciprofloxacin причинява увреждане на големите носещи стави при недоносените животни. Степента на увреждане на ставите варира според възрастта, вида и дозата; увреждането може да бъде намалено чрез понижаване на телното. Проучвания при доносени животни (плъх, куче) не дават данни за увреждане на хрущялната тъкан.

- *Проучвания за изключване на катарактогенни ефекти*

От токсикологична гледна точка въз основа на проучванията може да се направи заключение, че лечението с ciprofloxacin не предизвиква риск от образуване на катаракта, особено при парентерално приложение. Това става още по-ясно, тъй като при парентерално приложение може да се определи предварително максималната бионаличност и продължителността на приложение е била 6 месеца.

- *Проучвания върху поносимостта върху ретината*

Ciprofloxacin се свързва с меланин-съдържащи структури, включително и ретината. Специфични проучвания, включително електро-ретинографски изследвания за да се определи ефекта върху окото при





различни пигментирани животински видове не показват данни за морфологични или функционални изменения на зрителния орган.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Lactic acid, sodium chloride, hydrochloric acid, water for injections.

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Инфузионните разтвори – ако съвместимостта с други инфузионни разтвори/лекарствени продукти не е доказана – следва по принцип да се прилагат самостоятелно. Визуални признаци за несъвместимост са напр. преципитация, помътняване и промени в цвета.

Несъвместимост се наблюдава при всички инфузионни разтвори/лекарствени продукти, които са нестабилни във физично или химично отношение при рН-стойности на разтворите (напр. пеницилин, разтвори на хепарина), специално когато се комбинират с разтвори с алкално рН (рН на инфузионните разтвори на ciprofloxacin: 3,9-4,5).

### 6.3 Срок на годност

4 години

### 6.4 Специални изисквания за съхранение

Ако инфузионните разтвори се съхраняват при ниски температури може да настъпи преципитация. Тя изчезва, когато разтворите се върнат на стайна температура. Следователно не се препоръчва съхранение в хладилник.

Тъй като инфузионните разтвори са светлочувствителни, флаконите трябва да се извадят от опаковката непосредствено преди употреба. При съхранение на дневна светлина ефективността на продукта се гарантира за период от 3 дни.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковките

Картонена кутия със стъклен флакон (тип 2) с гумена запушалка.

#### *Ciprobay 200 (инфузионен разтвор)*

1 флакон по 100 ml инфузионен разтвор съответстващ на 200 mg ciprofloxacin.

Болнични опаковки за клинични нужди: 5 флакона по 100 ml инфузионен разтвор.

#### *Ciprobay 400 (инфузионен разтвор)*

1 флакон по 200 ml инфузионен разтвор съответстващ на 400 mg ciprofloxacin.

Болнични опаковки за клинични нужди: 5 флакона по 200 ml инфузионен разтвор.

### 6.6 Указания при употреба

Няма специални указания.



- 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА,  
ПРОИЗВОДИТЕЛ**  
Bayer AG Leverkusen, Germany
- 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА В БЪЛГАРИЯ:**  
Ciprobay 200 (инфузионен разтвор): 20010822 – 24.07.2001  
Ciprobay 400 (инфузионен разтвор): 20010823 – 24.07.2001
- 9. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**  
Октомври 2003 г.
- 10. СТАТУТ НА ПРЕДПИСВАНЕ**  
По лекарско предписание.
- Ciprobay (infusion solution)/5403/D/25 – 17.10.2003

