

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPROFLOXACIN HIKMA 200 mg / 100 ml solution for infusion

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА 200 mg / 100 ml разтвор за инфузия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор за инфузия съдържа:

Ципрофлоксацин лактат (*ciprofloxacin lactate*) еквивалентен на 2 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

Всеки флакон с вместимост 100 ml съдържа 200 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Разтвор за инфузия

Бистър, безцветен до леко жълт разтвор

pH на разтвора: 3.9 – 4.5

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА е показан за лечение на сериозни и/или животозастрашаващи инфекции, причинени от чувствителни към ципрофлоксацин патогенни микроорганизми. Използва се при следните показания, когато пероралната терапия е невъзможна или е недостатъчно надеждна:

- ◆ усложнени инфекции на уринарния тракт
- ◆ инфекции на долните дихателни пътища, включващи пневмонии, предизвикани от аеробни грам-отрицателни бактерии; ципрофлоксацин не се използва като лекарствен продукт на първи избор при инфекции, причинени от *Streptococcus pneumoniae*
- ◆ усложнени инфекции на кожата и меките тъкани
- ◆ остеомиелит
- ◆ ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА може да се назначава и при лечение на остри инфекции на долните дихателни пътища, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*, при деца и юноши на възраст 5-17 години с кистична фиброза.

В случай на смесени инфекции, причинени от анаеробни микроорганизми, ципрофлоксацин трябва да се комбинира с други антибиотици, ефективни спрямо тях. Трява да се имат пред вид официалните препоръки за правилна употреба на антибактериални агенти.

### 4.2. Дозировка и начин на употреба

#### ◆ Дозировка:

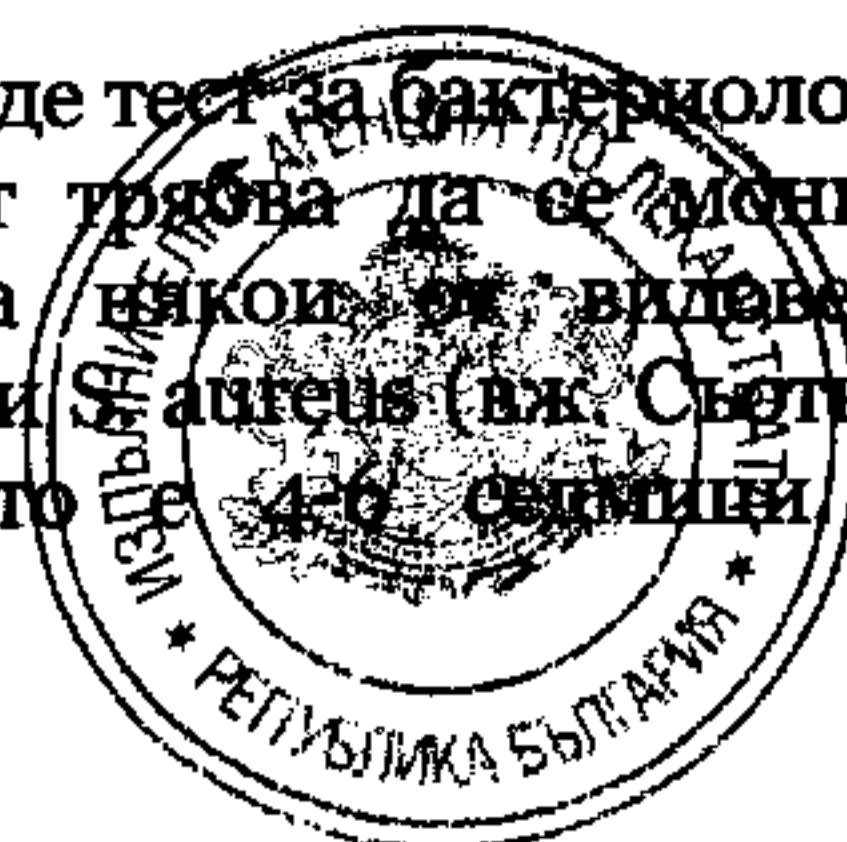
Възрастни:

Дозировката при възрастни е 200-400 mg ципрофлоксацин два пъти дневно. В случай на много сериозни, животозастрашаващи или рекурентни инфекции, дозата може да се повиши на 400 mg три пъти дневно. Максималната дневна доза е 1200 mg.

Остеомиелит:

Преди началото на лечението трябва да се проведе тест за бактериологична чувствителност. Както и при другите антибиотици, пациентът трябва да се мониторира по време на терапията за развитие на резистентност на някои от видовете от първоначално чувствителните бактерии, особено *P. Aeruginosa* и *S. aureus* (вж. Съответното становище в т. 5.1). Средната продължителност на лечението е 4-6 седмици. Ако се налага по-

|   |
|---|
| ИЗПИТИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА        |
| Характеристика на продукта - Приложение 1 |
| Към РУ: А-2238, 10.04.08                  |
| Одобрено: 16 / 15.04.08                   |



продължително лечение, то трябва да бъде преоценено, не по-късно от 2 месеца от началото му.

#### Нарушена бъбречна функция:

При пациенти с креатининов клирънс между 31 и 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, респ. концентрация на креатинин в серума между 124 и 175 µmol/l, максималната интравенозна дневна доза е 800 mg ципрофлоксацин.

При креатининов клирънс 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> или серумна концентрация на креатинин 175 µmol/l, максималната интравенозна дневна доза е 400 mg ципрофлоксацин.

При пациенти на хемодиализа или CAPD, максималната интравенозна дневна доза е също 400 mg. В дните с диализа, дозата се прилага след цикъла хемодиализа.

#### Нарушена чернодробна функция

В случай на нарушена чернодробна функция не се налага корекция в дозировката.

#### Нарушена бъбречна и чернодробна функция:

Дозата се коригира съобразно степента на увреждане на бъбречната функция. Мониторирането на нивата на активната субстанция в кръвта, предоставя най-надеждна база за тази корекция.

#### Пациенти в напреднала възраст

Въпреки, че при по-възрастни пациенти се установяват по-високи серумни нива на ципрофлоксацин, се препоръчва назначаването на дозировката въз основа на креатининовия клирънс и тежестта на заболяването.

#### Деца и юноши

Остри инфекции на долния респираторен тракт, предизвикани от *Pseudomonas aeruginosa* при деца и юноши (на възраст от 5 до 17 години) с кистозна фиброза: интравенозно приложение 2 пъти дневно по 15 mg/kg телесна маса или 3 пъти дневно по 10 mg/kg телесна маса (максимална дневна доза от 1200 mg).

Би могла да се използва и секвенциална терапия в дозировка 2 пъти дневно по 15 mg/kg телесна маса или 3 пъти дневно по 10 mg/kg телесна маса (максимална дневна доза от 1200 mg), последвани от прием 2 пъти дневно перорално.

Препоръчваната продължителност на лечение е 10-14 дни.

Не са проучвани особеностите в дозирането при деца и юноши с нарушена бъбречна или чернодробна функция.

#### ◆ Начин на приложение

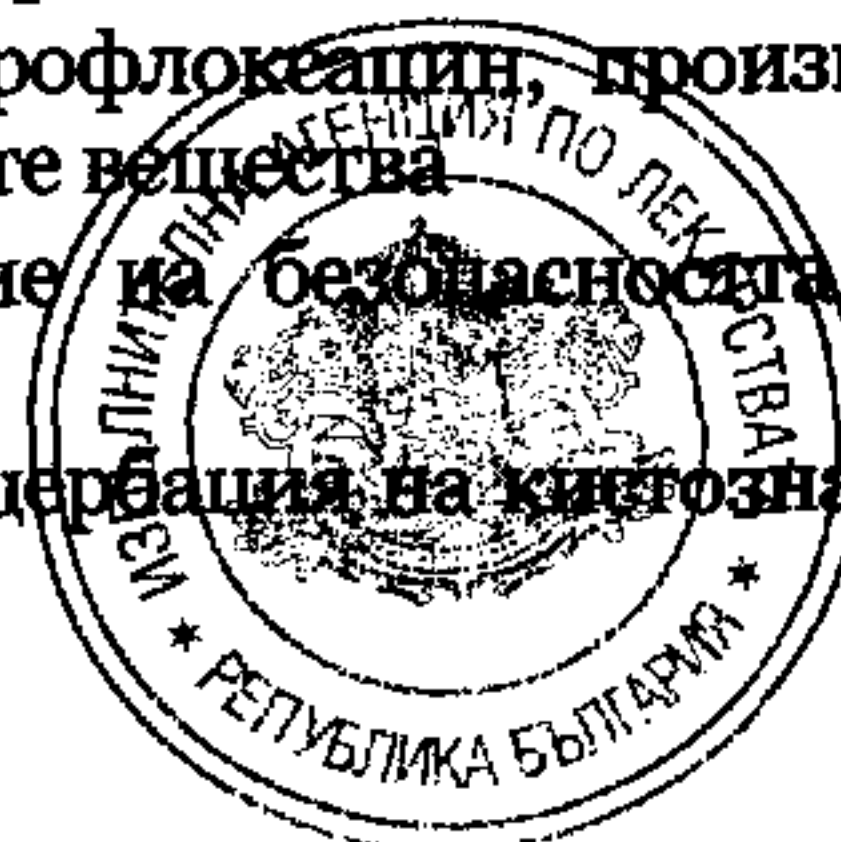
Разтворът за инфузия трябва да се прилага чрез инфузия в продължение на 60 минути. Поради повишения риск от локални реакции по-високи интравенозни дози трябва да се прилагат през голяма вена или през централен източник. За информация относно смесването с други разтвори вижте т. 6.2 и 6.6.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията, терапевтичният отговор и микробиологичната находка. В общия случай, остри и хронични инфекции (напр. остеомиелит, простатит и др.), с причинител, чувствителен към ципрофлоксацин, трябва да се лекуват най-малко три дни след като отзвучат симптомите на инфекцията. Особеностите на дозировките при лечението на други специфични случаи като остеомиелит или при деца и подрастващи са посочени в частта "Дозировка".

### 4.3. Противопоказания

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА е противопоказан при:

- ◆ пациенти със свръхчувствителност към ципрофлоксацин, производни на хинолин карбоновата киселина или някое от помощните вещества
- ◆ деца под 5-годишна възраст. По отношение на безопасността при употреба на ципрофлоксацин при деца, вижте също т. 4.4.
- ◆ деца и подрастващи освен в случаите на екзацербация на кистозна фиброза при тези





- възрастни групи от 5 до 17 години
- ◆ бременност и кърмене
  - ◆ пациенти с анамнеза с проблеми в сухожилията, свързани с употребата на флуорхинолони
  - ◆ едновременен прием на ципрофлоксацин и тизанидин

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

##### **Бъбреци и пикочни пътища:**

Има съобщения за свързана с употребата на ципрофлоксацин кристалурия. На пациенти, лекувани с ципрофлоксацин, трябва да се осигури добра хидратация и трябва да се избягва прекомерното алкализизиране на урината.

Пациенти със съществуващи значителни увреждания на бъбречаната функция трябва внимателно да се мониторира с цел да се установи евентуално допълнително влошаване. Ципрофлоксацин трябва да се предписва с особено внимание при пациенти с бъбречна недостатъчност и при силно дехидратирани пациенти.

##### **Кръвоносна и лимфна система:**

Пациенти с фамилна обремененост или актуални дефекти в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата са предразположени към хемолитични реакции с хинолони, така че ципрофлоксацин при тези пациенти трябва да се прилага с особено внимание.

##### **Нервна система:**

Както и при другите флуорхинолони, така и при употребата на ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА, трябва да се има предвид проявата на специфични нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система. При епилептици и пациенти с предшестващи увреждания на централната нервна система (напр. понижен праг на гърчове, анамнестични данни за гърчове, намален мозъчен кръвоток, органично мозъчно увреждане или инсулт в миналото) трябва да бъде използван с особено внимание само, ако ползата от лечението превишава потенциалните рискове. Пациентите от тази група са изложени на опасност от нежелани реакции от страна на ЦНС.

Има редки съобщения за психотични реакции при първото приложение на ципрофлоксацин. В някои случаи депресия или психози водят до автоагресивно поведение. Ако се появят тези реакции, лечението трябва незабавно да се прекрати, да се преосмисли и да се информира лекуващия психиатър.

##### **Сърдечни нарушения:**

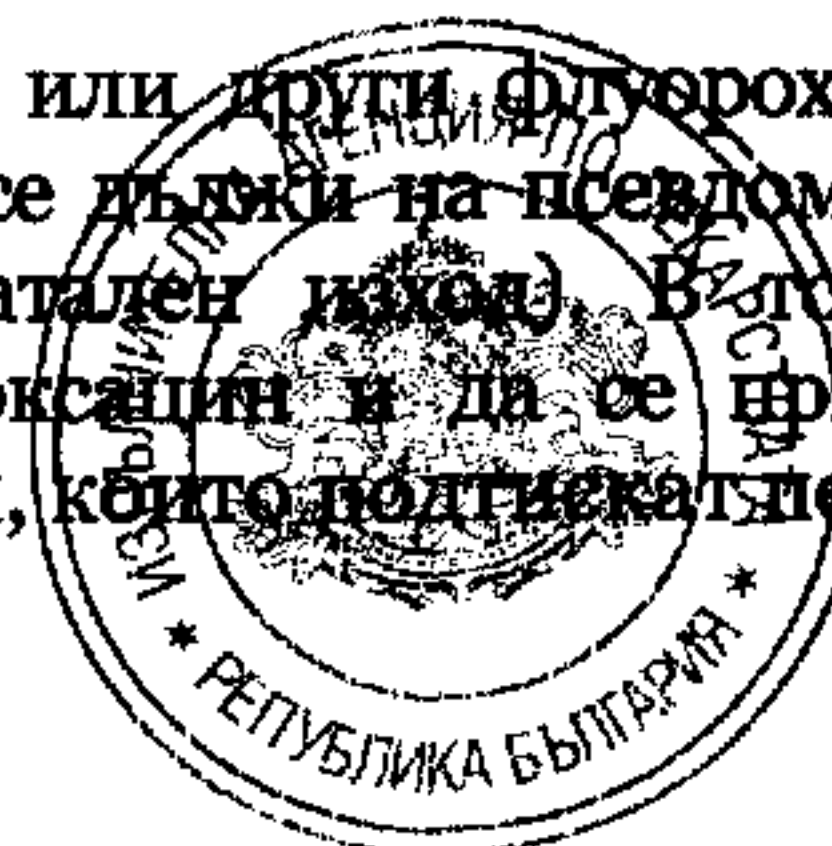
Тъй като ципрофлоксацин се свързва макар и в много редки случаи с удължаване на QT интервала е необходимо особено внимание по време на лечението с него, поради вероятна опасност от потенциране на риска от аритмия.

##### **Деца и юноши:**

Както и при другите инхибитори на гиразата, ципрофлоксацин предизвиква артропатия в носещите стави на незавършили своето развитие млади животни. Липсват достатъчно данни по отношение употребата му при деца и юноши, затова приложението му при тази популационна група е противопоказано, освен в случаите на кистозна фиброза (вижте т. 4.1).

##### **Стомашно-чревен тракт:**

Когато по време на лечението с ципрофлоксацин или други флуорохинолони се появи тежка, персистираща диария, е възможно това да се дължи на псевдомембранозен колит (животозастрашаващо заболяване с възможен фатален изход). В този случай трябва незабавно да се прекрати лечението с ципрофлоксацин и да се приложи подходяща терапия. Противопоказни са лекарствени продукти, които поттикат перисталтиката.



Възможно е повишаване нивата на алкалната фосфатаза или появата на холестатичен иктер, особено при пациенти със съществуващи чернодробни увреждания.

#### **Мускулно-скелетна система:**

Ако са налице индикации за тендинит (напр. болезнен оток) употребата на ципрофлоксацин или на други флуорхинолони трябва незабавно да се преустанови, да се избягва физическо натоварване и да се даде почивка на засегнатите стави. Много рядко се съобщава за частична или цялостна руптура на сухожилие (особено на Ахилесовото сухожилие) най-често при възрастни пациенти, които преди това са били лекувани с кортикостероиди.

Ципрофлоксацин може да предизвика екзацербация на симптомите на myasthenia gravis, при което незабавно трябва да се потърси помощта на специалист.

#### **Фоточувствителност:**

Ципрофлоксацин, както и другите флуорхинолони, може да предизвика фоточувствителност. Затова се препоръчва, пациентите, лекувани с него, да не се излагат ненужно на влиянието на слънчевата светлина, облъчвания и ултравиолетова светлина (високопланинско слънце, солариум). Ако обаче това е невъзможно се препоръчва на пациентите да използват слънцезащитен крем. Лечението трябва да се прекъсне при поява на реакции на фоточувствителност.

#### **Свръхчувствителност:**

В изолирани случаи, отчасти след първата апликация настъпват реакции на свръхчувствителност. Проявените анафилактични/анафилактоидни реакции може да прогресират до животозастрашаващ шок, понякога дори при първа употреба на ципрофлоксацин. В тези случаи лечението трябва незабавно да се спре и да се потърси спешна помощ (напр. противошокова терапия).

#### **Локални реакции:**

Понякога се съобщава за локални реакции след интравенозно приложение на ципрофлоксацин. Те са много по-чести, когато времето за инфузия е 30 минути или по-кратко. Те могат да манифестират в локални кожни реакции, които изчезват много бързо след приключване на инфузията. Следващо интравенозно приложение не е противопоказано, докато локалните реакции не рецидивират или не се влошат.

Тъй като ципрофлоксацин е частично активен спрямо *Mycobacterium tuberculosis*, е възможно при лабораторни изследвания по време на лечението с него получаването на фалшиви резултати за развитие на култури.

### **4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### **Пробеницид**

Пробеницид намалява бъбречното екскретиране на ципрофлоксацин. Едновременното им приложение повишава серумните концентрации на ципрофлоксацин.

#### **CYP1A2**

Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и това може да предизвика повишаване на серумните концентрации на едновременно приемани субстанции, метаболизираци се от този ензим (напр. теофилин, клозапин, такрин, ропинирол, тизанидин). Поради това пациенти приемащи тези субстанции едновременно с ципрофлоксацин трябва внимателно да се мониторира за клинични симптоми на предозиране. Необходимо е следене на серумните нива, особено на теофилин, и, ако се налага, да се коригира дозата. Взаимодействието на теофилин и ципрофлоксацин може да предизвика животозастрашаващи ефекти.

#### **Други производни на ксантина**





При едновременно приложение на ципрофлоксацин и кофеин, респ. пентоксифилин (окспентифилин) има данни за повишена концентрация в серума на тези производни на ксантина.

#### *Фенитоин*

При едновременно приложение на двата продукта има данни, както за намалени, така и за повишени концентрации на фенитоина в серума, затова се препоръчва мониториране на серумните му нива.

#### *Метотрексат*

Поради възпрепятстване на тубуларния транспорт на метотрексат при едновременно приложение с ципрофлоксацин, е възможно повишаване на плазмените нива на метотрексат, което може да доведе до повишен риск от токсични реакции. Пациентите, лекувани с метотрексат, трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно, ако им е назначена съпътстваща терапия с ципрофлоксацин.

#### *Циклоспорин*

Наблюдавано е преходно повишаване нивото на серумния креатинин, когато са прилагани едновременно ципрофлоксацин и циклоспорин. Поради това при тези пациенти е необходимо да се проверяват често (два пъти седмично) серумните концентрации на креатинина.

#### *Перорални антикоагуланти (напр. варфарин)*

Ципрофлоксацин, както и другите хинолони, може да усилва действието на производните на кумарина, в това число и на варфарина. В случай на едновременен прием на тези продукти се препоръчва следене на протромбиновото време или на други показатели на кръвосъсирването.

#### *Глибенкламид*

В някои случаи едновременното приложение на ципрофлоксацин и глибенкламид може да усилва действието на глибенкламида, което да причини хипогликемия.

#### *Нестероидни противовъзпалителни средства*

Проучвания при животни доказват, че комбинацията от много високи дози хинолони (инхибитори на гиразата) и някои нестероидни противовъзпалителни средства (но не и ацетилсалицилова киселина) може да провокира появата на гърчове.

#### *Мексилетин*

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

#### *Премедикация*

Когато ципрофлоксацин се използва за хирургична профилактика, е препоръчително да не се прилагат опиати за премедикация (напр. папаверин) или такива с антихолинергични свойства за премедикация, (напр. атропин или хиосцин), тъй като те предизвикват намаляване на плазменото ниво на ципрофлоксацин, което не позволява да се постигне желаният ефект по време на хирургичната операция. Доказано е, че едновременното използване с бензодиазепини, като средства за премедикация, не повлиява плазмените нива на ципрофлоксацин.

Тъй като при едновременна употреба на диазепам и ципрофлоксацин има данни, както за намален клирънс на диазепам, така и за удължен период на полуелиминирането му, а и в много редки случаи се съобщава за същото и за мидазолам, се препоръчва внимателно наблюдение на терапията с бензодиазепини.

## **4.6 Бременност и лактация**

### *Бременност*



Употребата по време на бременност е противопоказана. Има ограничени данни за приложението на ципрофлоксацин по време на бременност. Досега няма доказателства от повишен риск от абнормности, предизвикани от ципрофлоксацин и други хинолони, по време на първия триместър. При студии за репродуктивна токсичност, проведени с животни, не са получени доказателства за тератогенност и увреждане на плода по време на бременността, родовия и следродовия период. Но, както и при другите производни на хинолона, и при ципрофлоксацин е доказано, че предизвиква артропатия при незавършили развитието си млади животни (виж т.5.3.) и поради това употребата му по време на бременност не е препоръчителна (виж т. 4.3.).

#### **Кърмене:**

Ципрофлоксацин преминава в майчиното мляко. Поради риск от артропатия и потенциални тежки токсични ефекти върху новороденото ципрофлоксацин е противопоказан по време на кърмене (виж т. 4.3.).

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

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА повлиява в малка до умерена степен способността за шофиране и работа с машини. Когато се появят нежелани ефекти върху централната нервна система, като замаяност, е забранено шофирането и работата с машини.

#### **4.8. Нежелани ефекти**

Нежелани ефекти са наблюдавани при 5-14% от пациентите, лекувани с ципрофлоксацин. Най-чести са нежеланите ефекти върху стомашно-чревния тракт и нервната система.

Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции:

|             |                       |
|-------------|-----------------------|
| Много чести | (> 1/10)              |
| Чести       | (>1/100, <1/10)       |
| Нечести     | (>1/1 000, <1/100)    |
| Редки       | (>1/10 000, <1/1 000) |
| Много редки | (<1/10 000)           |

#### **Инфекции и паразитози:**

Нечести: монолиаза

#### **Нарушения на кръвоносната и лимфна системи:**

Нечести: Еозинофилия, левкопения

Редки: левкопения (гранулоцитопения), анемия, левкоцитоза, промени в стойностите на коагулационните фактори - протромбиновите стойности, тромбоцитопения, тромбоцитемия (тромбоцитоза).

Много редки: хемолитична анемия, панцитопения, агранулоцитоза.

#### **Нарушения на имунната система:**

Редки: едем (периваскуларен, васкуларен, лицев), алергични реакции, лекарствена треска, анафилактоидни (анафилактични) реакции

Много редки: пулмонарен едем в случай на шок (анафилактичен, животозастрашаващ), пруритус, обрив, реакции, подобни на серумна болест.

#### **Нарушения на метаболизма и храненето:**

Редки: хипергликемия.

#### **Психични нарушения:**

Редки: тревожност, кошмари, депресия, халюцинации.

Много редки: психоза, която може да прогресира в състояние на самоповреждане.

#### **Нарушения на нервната система:**

Чести: промяна на вкуса (обикновено обратима при преустановяване на лечението), замаяност, главоболие, тревожност, безсъние, объркване





**Редки:** загуба на вкуса, парестезия (периферна паралгезия), тремор, гърчове, мигрена.

**Много редки:** паросмия, аносмия (обикновено обратима при преустановяване на лечението), гърчове от типа grand mal, нестабилна походка, интракраниална хипертония, атаксия, хиперестезия, хипертония.

**Нарушения на окото:**

**Редки:** абнормно зрение (зрителни нарушения - диплопия, хроматопсия)

**Нарушения на ухото и вътрешното ухо:**

**Редки:** тинитус, преходна загуба на слуха (особено във високите честоти)

**Сърдечни нарушения:**

**Редки:** тахикардия.

**В много редки случаи:** вентрикуларна аритмия, удължаване на QT-интервала и torsades de pointes. Тези ефекти са наблюдавани предимно при пациенти с допълнителни фактори за удължаване на QT- интервала.

**Съдови нарушения:**

**Нечести:** (тромбо) флебити.

**Редки:** синкоп, вазодилатация (топлинен стрес).

**Много редки:** васкулит (петехии, хеморагични були, папули, формиране на крусти)

**Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:**

**Редки:** диспнея, оток на ларингса.

**Стомашно-чревни нарушения:**

**Чести :** гадене, диария.

**Нечести :** повръщане, диспепсия, флатуленция, анорексия, абдоминална болка.

**Редки:** псевдомембранозен колит, моилиаза (в устната кухина).

**Много редки:** моилиаза (стомашно-чревна), панкреатит.

**Хепато-билиарни нарушения:**

**Редки:** жълтеница, холестатична жълтеница, некроза на чернодробните клетки.

**Много редки:** хепатит, некроза на чернодробните клетки (много рядко преминаваща в животозастрашаващо увреждане на чернодробната функция).

**Нарушения на кожата и подкожната тъкан:**

**Чести:** обрив.

**Нечести :** пруритус, папило-макуларен обрив, уртикария.

**Редки:** фотосенсибилизация, еритема мултиформе, еритема нодозум.

**Много редки:** еритема мултиформе, еритема нодозум, синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза (синдром на Lyell), петехия

**Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:**

**Нечести:** артралгия.

**Редки:** миалгия, ставни нарушения (ставни отоци)

**Много редки:** тендинит (особено на Ахилесоовото сухожилие), частична или пълна руптура на сухожилие (особено на Ахилесоовото сухожилие), влошаване на симптомите на миастения гравис, болки в мускулите, възпение на обвивка на сухожилие (теносиновит).

**Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:**

**Редки:** остра бъбречна недостатъчност увреждане на бъбречната функция, вагинална моилиаза, хематурия, кристалурия, интерстициален нефрит

**Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

**Нечести:** астения (общо чувство за слабост, умора), реакции на мястото на инжектиране.

**Редки:** потене.



### **Изследвания:**

**Нечести:** повишаване нивата на креатинин в кръвта, повишаване нивата на уреята в кръвта; абнормални чернодробни показатели (повишени SGOT и SGPT), билирубинемия и повишени алкални фосфатази.

**Много редки:** повишаване на нивата на амилазата/липазата.

### **4.9 Предозиране**

При остро и екстремно предозиране са наблюдавани единични случаи на обратима бъбречна токсичност. Има данни за предозиране с 12 g ципрофлоксацин, което води до умерени симптоми на интоксикация. Симптомите на предозиране може да включват замаяност, тремор, главоболие, умора, пристъпи, халюцинации, конвулсии, стомашно-чревни нарушения, нарушения на чернодробната и бъбречната функции, кристалурия, хематурия. Пациентите трябва внимателно да се мониторират и лечението на предозирането да бъде симптоматично. Пациентите трябва да бъдат и добре хидратирани. Само много малки количества ципрофлоксацин (<10%) се отделят от организма посредством хемодиализа или перитонеална диализа.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Хинолонови антибактериални средства – флуорхинолони; АТС код: J01MA02

#### **Начин на действие:**

Ципрофлоксацин е с бързо бактерицидно действие не само по време на пролиферативната фаза, но и във фазата на покой на бактериите. По време на пролиферативната фаза на бактериите се осъществява сегментно спирализиране и деспирализиране на хромозомите. Решаваща роля в този процес играе ензимът ДНК-гираза. Ципрофлоксацин инхибира ензима ДНК-гираза, като блокира метаболизма на бактерията, така че жизнено важната информация не може да се чете по-нататък от бактериалната хромозома. Ципрофлоксацин е ефективен *in vitro* срещу голям брой грам-отрицателни аеробни микроорганизми, включително *Pseudomonas aeruginosa* при концентрации в серума, които се достигат след прием на препоръчаните дози. Неговото действие обхваща и грам-положителни патогени, напр. стафилококи и стрептококи. Анаеробните бактерии по принцип са по-малко чувствителни.

#### **Механизъм на развитие на резистентност:**

Резистентността към ципрофлоксацин се развива постепенно чрез генна мутация (тип multiple step). Развитие на плазмид-медирана резистентност е установена при резистентни на хинолони клинични видове *E.coli* и *Klebsiella spp.*

Като резултат от този механизъм на действие, ципрофлоксацин не показва кръстосана резистентност с други важни, химически различни класове антибиотици, като напр.  $\beta$ -лактамни антибиотици, аминогликозиди, тетрациклини, макролиди или полипептидни антибиотици, сулфонамиди, триметоприм и нитрофурантоини. Кръстосана резистентност се развива между хинолоните. Развитие на резистентност към ципрофлоксацин и към други флуорхинолони е наблюдавана при стафилококи и по-специално петицилин-резистентните *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E.coli* и *E. faecalis* (вижте таблицата за чувствителност на различните микроорганизми към ципрофлоксацин).

Особено пациенти, подложени на продължително лечение (напр. с хронична фиброза или остеомиелит), или пациенти, които са изключително податливи на инфекции (напр. при селективна профилактика на определени групи неврологични пациенти или пациенти, изложени дълго време на изкуствена вентилация) показват най-висок риск от развитие на резистентност. Процентът на резистентните видове





микроорганизми варира в широки граници в зависимост от региона. Затова се препоръчват редовни определяния на резистентност.

**Гранични стойности:**

Съгласно EUCAST са дефинирани следните гранични стойности за чувствителност и резистентност към ципрофлоксацин на аеробни бактерии:

|   |                                |  |
|---|--------------------------------|--|
| Enterobacteriaceae:                                   | ≤ 0.5 µg/ml за чувствителни,   | > 1 µg/ml за резистентни;                |
| Pseudomonas spp.                                      | ≤ 0.5 µg/ml за чувствителни,   | > 1 µg/ml за резистентни;                |
| Acinetobacter spp.                                    | ≤ 1 µg/ml за чувствителни,     | > 1 µg/ml за резистентни;                |
| S. pneumonia  | ≤ 0.125 µg/ml за чувствителни, | > 2 µg/ml за резистентни;                |
| Staphylococcus spp.                                   | ≤ 1 µg/ml за чувствителни,     | > 1 µg/ml за резистентни;                |
| H. influenza и M. catarrhalis                         | ≤ 0.5 µg/ml за чувствителни,   | > 0.5 µg/ml за резистентни;              |
| Neisseria gonorrhoeae:                                | ≤ 0.03 µg/ml за чувствителни,  | > 0.06 µg/ml за резистентни;             |
| N. meningitides:                                      | ≤ 0.03 µg/ml за чувствителни,  | > 0.06 µg/ml за резистентни;             |
| За останалите микроорганизми граничните стойности са: |                                |  |
|   | ≤ 0,5 µg/ml за чувствителни, и | > 1 µg/ml за резистентни микроорганизми. |

Разпространението на придобитата резистентност може да варира географски по място и с времето при определени видове. Преди всичко при лечението на тежки инфекции от значение е познаването на локалните особености на резистентност. Ако е необходимо, да се потърси съвета на експерт, когато локалното разпространение на резистентност е такова, че ползата от употребата на съответното лекарство при някои видове инфекции е спорно.

|   |
|---|
| <b>Обикновено чувствителни микроорганизми:</b>  |
| <b>Грам-положителни аеробни микроорганизми:</b> |
| Bacillus anthracis                              |
| <b>Грам-отрицателни аеробни микроорганизми:</b> |
| Citrobacter spp.                                |
| Citrobacter freundii                            |
| Enterobacter cloacae                            |
| Haemophilus influenzae                          |
| Moraxella spp.                                  |
| Moraxella catarrhalis                           |
| Morganella spp.                                 |
| Morganella morganii                             |
| Proteus spp.                                    |
| Proteus mirabilis                               |
| Proteus vulgaris                                |
| Salmonella spp.                                 |
| Serratia liquefaciens                           |
| Serratia marcescens                             |
| Shigella spp.                                   |
| Shigella flexneri                               |



|   |
|---|
| Shigella sonnei   |
| <b>Микроорганизми, за които придобитата резистентност може да бъде проблем:</b> |
| <b>Грам-положителни аеробни микроорганизми:</b>                                 |
| Coagulase-negative Staphylococcus   |
| Enterococcus faecalis   |
| MRSA*   |
| Staphylococcus aureus   |
| Staphylococcus aureus (methicillin susceptible)                                 |
| Streptococcus spp.  |
| Streptococcus agalactiae  |
| Streptococcus pneumoniae  |
| S. pneumoniae PEN-R   |
| Streptococcus pyogenes  |
| Gram-negative aerobes   |
| Acinetobacter spp.  |
| Acinetobacter baumannii   |
| Campylobacter spp.  |
| Campylobacter jejuni  |
| Enterobacter spp.   |
| Enterobacter aerogenes  |
| Enterobacter spp. Amp-C producing   |
| Escherichia coli  |
| E. coli ESBL producing  |
| Klebsiella pneumoniae   |
| Klebsiella oxytoca  |
| Klebsiella pneumoniae ESBL producing  |
| Neisseria gonorrhoeae   |
| Pseudomonas aeruginosa  |
| <b>Микроорганизми с онаследена резистентност:</b>                               |
| <b>Грам-положителни аеробни микроорганизми:</b>                                 |
| Enterococcus spp.   |
| Enterococcus faecium  |
| Staphylococcus epidermidis  |
| Streptococcus agalactiae  |
| Staphylococcus haemolyticus   |





|   |
|---|
| <b>Грам-отрицателни аеробни микроорганизми:</b> |
| <i>E. coli</i> multi-resistant                  |
| <i>Providencia</i> spp.                         |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>             |
| <b>Други патогени:</b>                          |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                   |
| <b>Анаероби:</b>                                |
| <i>Bacteroides fragilis</i>                     |

\* MRSA е много вероятно да са резистентни на ципрофлоксацин, поради което той не трябва да се използва за лечение на предполагаема или известна MRSA-инфекция, ако със сигурност не е известно, че микроорганизмите са чувствителни към него.

Съкращения:

ESBL: Extended Spectrum Beta-lactamases

MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

*Друга информация:*

Плацебо-контролирано проучване с маймуни Rhesus, които са били изложени на инхалиране с антраксни спори, показва, че 8/9 от животните са оцелели, когато терапията е започнала 24 часа след контакт със спорите на антракс 2 пъти дневно за период от 30 дни. Минималната инхибиторна концентрация (MIC<sub>90</sub>) от 0,08 µg/ml е определена за използвания щам *Bacillus anthrax*. Тъй като MIC<sub>90</sub> за ципрофлоксацин за 70 други щамове *Bacillus anthrax* варира между 0.03-0.06 µg/ml, то това дава основание да се предположи, че ципрофлоксацин би бил ефективен и при другите щамове, както при използвания в проучването. Липсват обаче достатъчно клинични доказателства, за да се направят надеждни заключения относно ефективността на лечението на антракс с ципрофлоксацин при хора. Затова се препоръчва медицинските специалисти да се придържат към актуалните национални и/или международни консенсусни документи относно лечението на антракс.

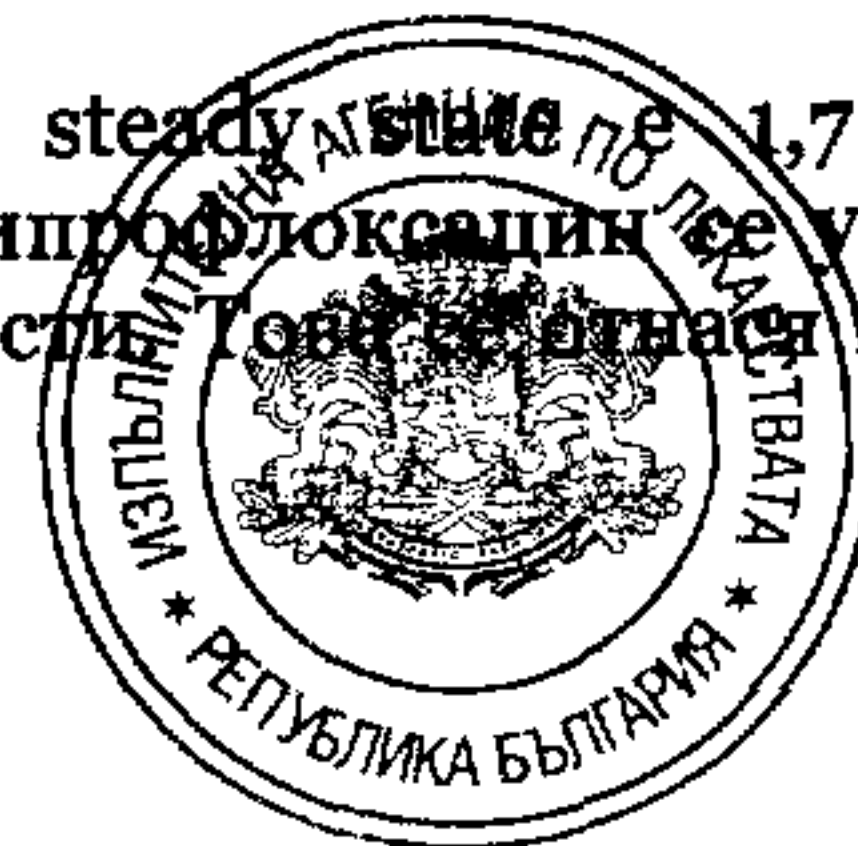
## 5.2 Фармакокинетични свойства

*Резорбция:*

След перорален прием ципрофлоксацин се резорбира бързо и ефективно. Максимална серумна концентрация се достига 0.5 - 2 часа след перорален прием на 50 - 1000 mg и варира между 0.3 - 5.9 mg/l. Има линейна зависимост между дозата от една страна и плазмената концентрация и AUC от друга. Биеквивалентността на ципрофлоксацин след перорален прием е между 70% и 85%. Биеквивалентността е по-ниска при едновременен прием на антиацидни средства, съдържащи алуминиев и/или магнезиев хидроксид, или на калциеви или желязни соли. Не се стига до кумулиране на лекарственото вещество при повторен прием (2 пъти дневно). 12 часа след i.v. приложение на 200 mg плазмената концентрация е все още по-висока от MIC-стойностите на болшинството чувствителни патогени (приблизително 0.1 µg/ml).

*Разпределение:*

Обемът на разпределение на ципрофлоксацин в steady state е 1,7 и 2.7 l/kg. Относително високият обем на разпределение на ципрофлоксацин се установява по ефективното проникване в телесните тъкани и течности. Това е отнася в най-голяма степен за жлъчката, бъбреците и черния дроб.



Концентрациите на ципрофлоксацин в тъканите и течностите на белия дроб, женските полови органи и простата са също така значително по-високи, отколкото плазмената концентрация.

Концентрацията на ципрофлоксацин в едемната течност, лимфата, назалния секрет, перитонеалната течност и масните тъкани е на половината на плазмената концентрация. Концентрацията на ципрофлоксацин в слюнката е 50-70% от плазмената концентрация.

Клинични студии с животни показват, че ципрофлоксацин преминава през плацентата и се екскретира в майчино мляко.

Степента на свързване на ципрофлоксацин с плазмените протеини е между 16% и 28% и не зависи от концентрацията и рН (определена чрез ултрафилтрация).

#### **Биотрансформация:**

Ципрофлоксацин в основната си част се елиминира непроменен. Част от него се трансформира в десетилен-, сулфо-, окси- и формилципрофлоксацин. Всички метаболити са активни, но в по-малка степен от ципрофлоксацин.

#### **Елиминиране:**

След перорален прием ципрофлоксацин се елиминира непроменен приблизително на 70%, след интравенозно приложение – приблизително на 77%. След перорален прием 45% се елиминира непроменен през бъбреците и 25% с изпражненията. След интравенозно приложение 62% се елиминира непроменен през бъбреците и 15% с изпражненията. След перорален прием 19% и след интравенозно приложение 12% от ципрофлоксацин се елиминират, респективно през бъбреците и с изпражненията под формата на метаболити. Големият брой метаболити след перорален прием са индикация за определена степен first-pass метаболизъм, основен резултат от който е образуването на сулфоципрофлоксацин.

Общият клирънс на ципрофлоксацин е независим от дозата и остава непроменен в случай на многократно приложение. Бъбречният клирънс е 60%-70% от общия клирънс и е приблизително 3 пъти по-висок от креатининовия клирънс. Бъбречният клирънс се осъществява посредством гломерулна филтрация и активна тубуларна секреция.

Времето на елиминационен полуживот на ципрофлоксацин след единичен или многократен перорален прием е между 3.4 и 6.9 часа. След единично или многократно интравенозно приложение времето на елиминационен полуживот е 3-4.6 часа.

#### **Особености при различни групи пациенти:**

Пациенти със силно увредена бъбречна функция (креатининов клирънс <30 ml/min.) показват удвояване на времето на елиминационен полуживот в сравнение със здрави доброволци. Времето на елиминационен полуживот не се променя с възрастта.

Резултатите от фармако-кинетичните студии при деца с и без кистична фиброза са показали, че ципрофлоксацин трябва да се използва само при тези с кистична фиброза, като за предпочитане са дози от 20 mg/kg перорално 2 пъти дневно или 10 mg/kg i.v. 3 пъти дневно за постигане на плазмените концентрации, сравними с тези при възрастната популация, постигнати с перорални дози от 750 mg дневно.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Както и при другите гиразни инхибитори, ципрофлоксацин може да предизвика увреждане на хрущяла на носещите стави при незавършили развитието си животни.

Ципрофлоксацин е потенциално невротоксичен, като предизвиква обратими увреждания при клинични изпитвания с по-високи дози. Според резултатите от проучвания за мутагенност няма доказателства за мутагенно действие на ципрофлоксацин. Както обаче при повечето от другите хинолони, ципрофлоксацин проявява фототоксичност при животни, изложени на действието на същите дози, както при хора. Фототоксичността, фотомутагенният и фотокарциногенният





потенциал на ципрофлоксацин са сравними с тези при другите гиразни инхибитори. Други предклинични ефекти са наблюдавани само при приложение на дози, значително по-високи от от максимално допустимите дози при хора, така че те нямат влияние по отношение на безопасността.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Млечна киселина (Е 270)

Натриев хлорид

Хлорооводородна киселина (Е 507) за коригиране на рН

Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Ципрофлоксацин Хикма не трябва да се смесва с разтвори, които са нестабилни при рН около 4.

Лекарството не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен с посочените в т. 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Да не се съхранява в хладилник или да не се замразява! До момента на използването му флаконът да се съхранява в оригиналната опаковка! Да се пази от светлина!

### **6.5 Вид и състав на опаковката**

Прозрачен, безцветен стъклен, хидролитичен клас I, флакон, затворен с хлорбутилова гумена запушалка с алуминиева капачка със защитно капаче.

1 флакон от 100 ml ЦИПРОФЛОКСАЦИН ХИКМА 200 mg / 100 ml съдържа : 200 mg ципрофлоксацин в 100 ml бистър и прозрачен разтвор за инфузия.

Големини на опаковката: 1, 5, 10 и 20 флакона.

### **6.6 Указания за употреба и изхвърляне**

Да се използват само бистри разтвори и неповредени флакони!

Само за еднократна употреба! Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Да се използва непосредствено след отваряне на флакона!

Ципрофлоксацин Хикма е съвместим с физиологичен разтвор, с Рингер разтвор, с Рингер лакта разтвор, с 50 mg/ml (5 %) или 100 mg/ml (10 %) разтвор на глюкоза, с 50 mg/ml (5 %) разтвор на глюкоза с 2.25 mg/ml (0.225 %) или 4.5 mg/ml (0.45 %) разтвор на натриев хлорид и 10% разтвор на фруктоза.

Съвместимостта на тези разтвори е доказана при концентрация на ципрофлоксацин 1 mg/ml. Стабилността на химичните и физични показатели на готовия за употреба разтвор е доказана веднага след смесване повече от 24 часа при 2-8°C и повече 24 часа при стайна температура. Ако съвместимостта му с други разтвори не е доказана, разтворите за инфузия трябва да се прилагат отделно.

Готовият за употреба разтвор трябва да се провери визуално за отсъствие на твърди частици и липса на оцветяване преди интравенозното приложение. Разтворът за инфузия трябва да е бистър.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Име: **Юнивърсити Медикал Рисърч ООД**

Адрес: 1330 София, ж.к. "Красна поляна", бл.132, вх.А

Страна: Република България

Факс: 02 929 06 08



☎ Телефон: 02 929 06 08

✉ E-mail: [pro.manager@unimr.com](mailto:pro.manager@unimr.com)

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

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

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

05/2007 г.

