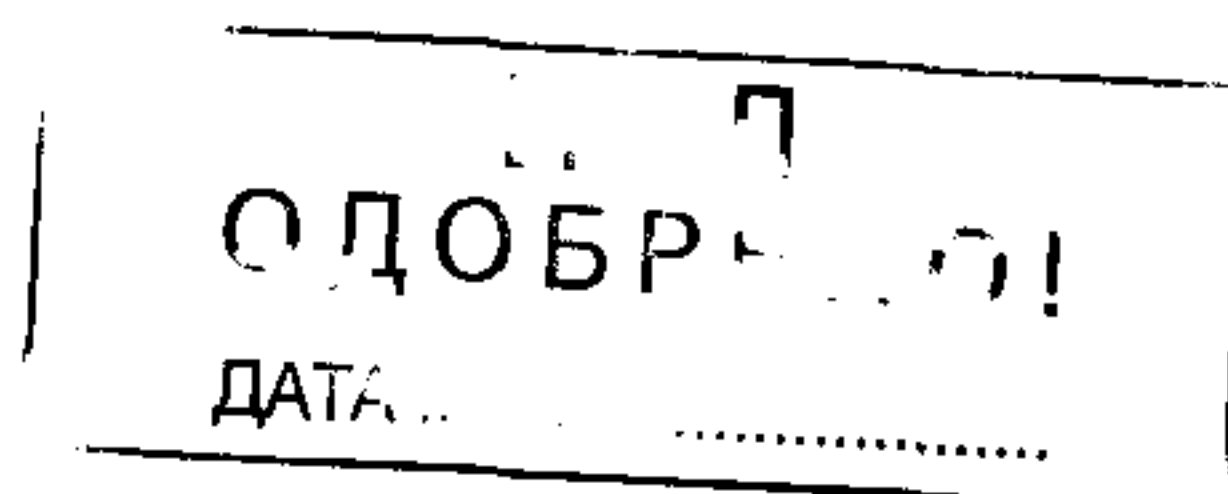


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИПРОБАЙ XR 500 mg таблетки с модифицирано освобождаване
CIPROBAY® XR 500 mg modified release tablet



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка с модифицирано освобождаване съдържа: 334,8 mg ципрофлоксацин хидрохлорид монохидрат (*ciprofloxacin hydrochloride monohydrate*) и 253,0 mg ципрофлоксацин воден (*ciprofloxacin hydrous*), съответстващи на 500 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с филмово покритие с модифицирано освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Възрастни

Остри, неусложнени инфекции на уринарния тракт (остър цистит).

Деца

Безопасността и ефективността на Ципробай XR при деца и подрастващи под 18 годишна възраст не е установена.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни:

Ако не е предписано по друг начин, се препоръчват следните ориентировъчни дози:
Ципробай XR се прилага еднократно 500 mg в продължение на 3 дни при остри, неусложнени инфекции на уринарния тракт (остър цистит).

Пациенти в напреднала възраст:

Пациенти в напреднала възраст трябва да получават възможно най-ниски дози в зависимост от състоянието на тяхната бъбречна функция.

4.2.1 Начин на приложение

Перорално

Ципробай XR таблетки се поглъщат цели с малко количество течност. Ципробай XR не трябва да се дъвчат, чупят или делят при прием.

Таблетките могат да се приемат независимо от времето на хранене.

Ако таблетките се приемат на празен стомах, лекарственото вещество се резорбира по-бързо. В този случай таблетките не трябва да се приемат с млечни продукти или напитки, богати на минерали (напр. мляко, кисело мляко или сок от портокал, богат на калций). Млечният калций, като част от храната, не влияе значително абсорбцията на ципрофлоксацин.



Ако пациентът не може да поема таблетките, поради тежестта на заболяването или поради други причини (напр. пациенти на ентерално хранене), се препоръчва лечението да започне с интравенозната форма на ципрофлоксацин. След интравенозното приложение лечението може да продължи перорално.

4.1.2 Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването и от клиничното и микробиологичното му протичане.

Средна продължителност на лечение 3 дни Ципробай XR при остри неусложнени инфекции на уринарния тракт (остър цистит).

Бъбречно и чернодробно увреждане:

Възрастни:

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с умерено до тежко увреждане на бъбреците (където креатининовият клирънс е равен или по-нисък от 30 ml/min/1,73 m² или където концентрацията на креатинин в серума е равна или по-висока от 2,0 mg/100 ml), включително пациенти на бъбречна диализа или пациенти с увредена чернодробна функция.

Деца

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

4.3 Противопоказания

Ципрофлоксацин не трябва да се използва в случаи на свръхчувствителност към ципрофлоксацин или други хинолонови химиотерапевтици, или към други помощни вещества. Едновременното приложение на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано, поради нежелано повишаване на серумните тизанидинови концентрации, които са свързани с появата на клинично значими тизанидин-индуцирани нежелани реакции (хипотония, сънливост, световъртеж).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Педиатрична употреба

Както и при други лекарства от този клас, ципрофлоксацин предизвиква увреждания в носещите тежести стави на млади животни. Анализът на наличните данни за безопасност от използването на ципрофлоксацин при пациенти на възраст под 18 години, голямата част от които имат кистична фиброза не разкриват данни за свързано с лекарството увреждане на хрущяла или ставата. Използването на Ципробай XR при пациенти под 18 години не се препоръчва (вижте Показания).

Цитохром Р450:

Известно е, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 ензими. Вниманието е необходимо, когато едновременно се прилагат други лекарства, които се метаболизират по същия ензимен начин (напр. теофилин, метилксантини, кофеин, дулоксетин). Повишени плазмени концентрации, свързани със специфични нежелани реакции могат да се наблюдават, поради инхибиране на техния метаболитен клирънс от ципрофлоксацин. (Вижте също Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие).

Гастро-интестинална система:

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 инфекционно заболяване (напр. животозастрашаващ псевдо-мембранозен колит, с възможен фатален изход), изискващо незабавно лечение. При тези случаи лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде



спряно и да започне подходящо лечение (напр. ванкомицин перорално, 4 x 250 mg дневно). Противопоказани са лекарствени продукти, които подтискат перисталтиката.

Може да има временно повишаване на трансаминазите, алкална фосфатаза или холестатична жълтеница, специално при пациенти с предшестващо чернодробно увреждане.

Нервна система:

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) ципрофлоксацин трябва да бъде използван само, ако ползите от лечението превишават рисковете, тъй като пациентите от тази група са изложени на опасност от нежелани реакции от страна на ЦНС.

В някои случаи може да се появят психотични реакции след първото приложение на Ципробай. В редки случаи депресията или психозата може да прогресират до опит за самоубийство. В тези случаи трябва незабавно да се прекрати използването на Ципробай и веднага да се уведоми лекуващия лекар.

Свръхчувствителност:

В някои случаи след първото приложение могат да се появят реакции на свръхчувствителност и алергични реакции, и лекарят трябва да бъде информиран веднага.

В изолирани случаи анафилактичните/анафилктоидните реакции могат да прогресират до животозастрашаващ шок, в някои случаи след първото приложение. В тези случаи Ципробай трябва незабавно да се спре и е необходимо медицинско лечение (напр. противошокова терапия).

Мускуло-скелетна система:

При наличие на симптом на тендинит (напр. болезнен оток), приложението на ципрофлоксацин трябва да се прекрати, да се избягват физически усилия и е необходима консултация с лекар.

Руптура на сухожилие (напр. на Ахилесовото сухожилие) е наблюдавано предимно при пациенти в напреднала възраст, които преди това са били системно лекувани с кортикостероиди.

Кожа и придатъци:

Доказано е че ципрофлоксацин предизвиква реакции на фоточувствителност. Пациенти, които се лекуват с Ципробай XR, трябва да избягват директното излагане на слънце или ултравиолетова светлина. Лечението трябва да се прекъсне при поява на реакции на фоточувствителност (напр. кожни реакции, наподобяващи слънчево изгаряне).

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременното приложение на ципрофлоксацин (перорално) и поливалентни катион-съдържащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), свързващи полимерни фосфати (напр. севеламер), сукралфат или антиацидни, и високобуферирани лекарства (напр. диданозин таблетки), съдържащи магнезий, алуминий или калций намалява абсорбцията на ципрофлоксацин. Вследствие на това ципрофлоксацин трябва да се прилага или 1-2 часа преди или най-малко 4 часа след тези продукти.

Ограниченията не се отнасят до антиацидни, принадлежащи към клас H2 блокери.

Едновременното приложение на млечни продукти или обогатени на минерали напитки (напр. мляко, йогурт, портокалов сок, обогатен на калций) и ципрофлоксацин трябва да се избягват поради намалената абсорбция на ципрофлоксацин. Млечният калций като част от храната не повлиява значително абсорбцията.



Едновременното приложение на Ципробай XR и омепразол (omeprazole) може да доведе до слабо намаляване на пика на плазмената (C_{max}) концентрация и бионаличността (AUC) на ципрофлоксацин.

Едновременното приложение на Ципробай XR и теофилин може да причини нежелано повишаване на нивото на теофилин в серума. Това може да доведе до нежелани ефекти, причинени от теофилин; в изолирани случаи тези нежелани реакции могат да са животозастрашаващи или фатални. Ако едновременното използване на двата продукта е неизбежно, трябва да се провери серумната концентрация на теофилина и дозата му съответно да бъде намалена.

Проучвания при животни доказват, че комбинацията от много високи дози хинолони (инхибитори на гиразата) и определени не-стероидни противовъзпалителни средства (но не ацетилсалицилова киселина) могат да провокират поява на гърчове.

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

Едновременното приложение на Ципробай XR и варфарин може да усилва действието на варфарина.

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

Пробенецидът оказва влияние върху бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното приложение на пробенецид и Ципробай XR повишава серумните концентрации на ципрофлоксацин.

Бъбречната тубуларна секреция на метотрексат може да бъде инхибирана от едновременното приложение на ципрофлоксацин, което потенциално води до повишени плазмени нива на метотрексат. Това може да повиши риска от токсични реакции, свързани с метотрексат. Следователно пациентите на лечение с метотрексат трябва внимателно да бъдат мониторирани, когато е показано едновременно лечение с ципрофлоксацин.

Метоклопрамид ускорява абсорбцията на Ципробай XR (перорално) и води до скъсяване на времето за постигане на максимални концентрации в плазмата. Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на ципрофлоксацин.

В клинично проучване на здрави доброволци е установено повишаване на серумните концентрации на тизанидин (C_{max} повишаване: 7-кратно, от 4 до 21-кратно; AUC повишаване: 10-кратно, от 6 до 24-кратно), когато е приложен едновременно с ципрофлоксацин. Тизанидин не трябва да се прилага едновременно с ципрофлоксацин (Вижте също Противопоказания).

В клинични проучвания е доказано, че едновременното използване на дулоксетин със силни инхибитори на CYP 450 1A2 изоензими като флувоксамин, може да доведе до повишаване на AUC и C_{max} на дулоксетин. Въпреки, че няма клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение.

4.6 Бременност и кърмене

Ципробай XR не бива да се предписва на бременни или кърмещи жени, тъй като няма данни за безопасността на лекарствения продукт при тази група пациенти. 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 Ципробай XR 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 променя и във връзка с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, подредени въз основа на всички клинични проучвания с ципрофлоксацин (перорално, парентерално), подредени по критериите на CIOMS III са представени по-долу (n= 51721 пациенти, статус: 15.05.2005):

Нежеланите лекарствени реакции от пост-маркетинговите проучвания (статус: 31 юли 2005) са написани в *italic*.

Често:	$\geq 1\%$ до $<10\%$
Не-често:	$\geq 0,1\%$ до $<1\%$
Рядко:	$\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$
Много рядко:	$< 0,01\%$

Често: $\geq 1\%$ до $<10\%$	Не-често: $\geq 0,1\%$ до $<1\%$	Рядко: $\geq 0,01\%$ до $<0,1\%$	Много рядко: $< 0,01\%$
Инфекции и паразитози:			
	Кандидозни инфекции	Колити, свързани с антибиотици (много рядко с възможен фатален изход)	
Хематологични и лимфатични нарушения:			
	Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения тромбоцитемия	Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (<i>живото-застрашаваща</i>) Потиснат костен мозък (<i>живото-застрашаваща</i>)
Имунна система			
		Алергична реакция Алергичен оток/ ангиоедем	Анафилактична реакция Анафилактичен шок (<i>живото-застрашаваща</i>), <i>Реакция,</i> <i>наподобяваща</i> <i>серумна болест</i>
Метаболизъм и хранителни нарушения			



	Анорексия	хипергликемия	
Психиатрични нарушения			
	Психомоторна хиперреактивност/възб уда	Обърканост и дезориентация Гневни реакции абнормни сънища Депресия Халюцинации	Психотични реакции
Нервна система			
	Главоболие Световъртеж Нарушения на съня Нарушения на вкуса	Пар- и дизестезия Хипоестезия Тремор Гърчове светововъртеж	Мигрена Нарушена координация Нарушения в обонянието <i>Хиперестезия</i> <i>Интракраниална</i> <i>хипертензия</i>
Зрителни нарушения			
		Зрителни нарушения	Нарушени зрителни възприятия
Ушни и вестибуларни нарушения			
		Шум в уштер Нарушения в слуха	Увреден слух
Сърдечни нарушения			
		тахикардия	
Съдови нарушения			
		Вазодилатация Хипотензия Синкоп	Васкулит
Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения			
		Задух (включително астматично състояние)	
Стомашно-чревни нарушения			
Гадене Диария	Повръщане Гастроинтестинални и абдоминални болки Диспепсия Метеоризъм		Панкреатит
Хепато-билиарни нарушения			
	Преходно повишаване на трансаминазите Повишен билирубин	Преходно чернодробно увреждане Жълтеница Хепатит (не инфекциозен)	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до живото- дастрашаваща чернодробна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожните тъкани			
	Обрив Сърбеж Уртикария	Фоточувствителни реакции Неспецифични	Петехии Еритема мултиформе минор



		мехури	<i>Еритема нодозум</i> <i>Синдром на Stevens-Johnson</i> <i>Токсична епидермална некролиза</i>
Нарушения на мускулоскелетната система, съединителна тъкан и нарушения на костите			
	Артралгия	Миалгия, Артрит Повишен мускулен тонус и крампи	Мускулна слабост Тендинит Руптура на сухожилията (предимно Ахилесовото сухожилие) <i>Екзацербация на симптомите на миастения гравис</i>
Нарушения на бъбреците и уринарния тракт			
	Бъбречно увреждане	Бъбречна недостатъчност Хематурия Кристалурия Тубулоинтестинален нефрит	
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение			
Реакции на мястото на инжектиране (само при интравенозно приложение)	Неспецифична болка Недобро самочувствие Повишена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)	<i>Нарушения на походката</i>
Проучвания			
	Преходно повишаване на серумната алкална фосфатаза	Патологично протромбиново ниво Повишена амилаза	

Следните нежелани реакции имат по-висока честота в подгрупите на пациентите, получаващи интравенозни или последващо (интравенозно към перорално) лечение:

Чести:	Повръщане, преходно повишаване на трансаминазите, обрив
Не-чести:	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, обърканост и дезориентация, халюцинации, пар- и дизестезияр гърчове, световъртеж, нарушения в зрението, загуба на слуха, тахикардия, вазодилатация, хипотензия, преходно чернодробно увреждане, жълтеница, бъбречна недостатъчност, оток
Редки:	Панцитопения, потискане на костния мозък, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, нарушения в обонянието, васкулити, панкреатит, чернодробна некроза, петехии, руптура на сухожилие

4.9 Предозиране



При остро предозиране са наблюдавани единични случаи на обратима бъбречна токсичност. Поради това наред с рутинните мерки при спешни случаи се препоръчва и мониториране на бъбречната функция и приложението на Mg- или Ca-съдържащи антиацидни, които редуцират абсорбцията на ципрофлоксацин. Само малка част от ципрофлоксацин (< 10%) се отстранява от организма след хемодиализа или перитонеална диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение; хинолонови антибактериални средства; флуорохинолони

АТС код: J01M A02

Ципрофлоксацин е ефективен ин-витро на практика срещу всички грам-отрицателни патогени, включително *Pseudomonas aeruginosa*. Той е също ефективен срещу грам-положителни микроорганизми като стафилококи и стрептококи. Анаеробите обикновено са по-малко чувствителни или резистентни (*Bacteroides*).

Ципрофлоксацин има бързо бактерицидно действие не само по време на пролиферативната фаза, но също и във фазата на покой на бактериите.

По време на пролиферативната фаза на бактерията 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.

Резистентността към ципрофлоксацин се развива бавно и поетапно (multiple-step type).

Развитието на плазмид-медирана резистентност от този тип, която се появява при β -лактамни антибиотици, аминоглюкозиди и тетрациклини не е наблюдавана при Ципробай XR. Това представлява клиничен интерес, че плазмид-носещите бактерии са напълно чувствителни към ципрофлоксацин.

Като се има пред вид специалният механизъм на действие, ципрофлоксацин не страда от общата успоредна резистентност към други важни, химически различни, активни лекарствени вещества, като β -лактамни антибиотици, аминоглюкозиди, тетрациклини, макролиди или пептидни антибиотици, сулфонамиди, триметоприм или нитрофуранови деривати. В областите на приложение, ципрофлоксацин остава напълно ефективен срещу патогените, резистентни към споменатите по-горе групи антибиотици.

Успоредна резистентност е наблюдавана спрямо други антибиотици от тази група. Обаче поради високата първична чувствителност към ципрофлоксацин, показана от повечето микроорганизми, резистентността е по-слабо изразена при това лекарство. По този начин ципрофлоксацин е често все още ефективен към патогени, които са вече резистентни към по-малко ефективните гиразни инхибитори.

Поради неговата химическа структура ципрофлоксацин е ефективен спрямо β -лактамази образувачи бактерии.



Според ин-витро проучвания следните патогени могат да се приемат като чувствителни: *E. Coli*, *Schigella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (indole-positive и indole-negative), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*; *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Compylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Moraxella*, *Acinetobacter*, *Brucella*; *Staphylococcus*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*. Доказано е, че ципрофлоксацин е ефективен към *Bacillus anthracis* в ин-витро и при използване при серумни нива като спомагателен маркер.

Следните патогени показват различна степен на чувствителност:

Neisseria, *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Viridans group streptococci*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium fortuitum*.

Следните микроорганизми са обикновени резистенти: *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*.

С някои изключения анаеробите са умерено чувствителни напр. *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* до резистентни *Bacteroides*.

Ципрофлоксацин не е ефективен спрямо *Treponema pallidum*.

Честотата на резистентност може да варира в географски аспект и с времето за определени видове и локална информация за резистентността е желателна, особено когато се лекуват тежки инфекции. Тази информация дава само приблизителни препоръки за възможностите дали микроорганизмите са възприемчиви към ципрофлоксацин или не.

Ципрофлоксацин може да се използва в комбинация с друг антибиотик. Ин-витро проучвания, проведени с обикновено чувствителни патогени, при които е използван Ципробай в комбинация с β -лактамни антибиотици и аминогликозиди, показват на първо място допълнителни или индиферентни ефекти в голяма част; докато синергетичното повишаване на ефикасността е наблюдавано относително рядко и антагонистичните ефекти много рядко.

Възможни са следните комбинации с други лекарства:

За псевдомонас: azlocillin, ceftazidime

За стрептококи: mezlocillin, azlocillin, други ефективни β -лактамни антибиотици

За стафилококи: β -лактамни антибиотици, по-специално isoxazolyl penicillins, vancomycin

За анаеробни: metronidazole, clindamycin

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Таблетките Ципробай XR са разработени да освобождават лекарството по-бавно в сравнение с бързоосвобождаващите таблетки. Приблизително 35% от дозата се съдържа в бързо-освобождаващата се компонента, докато оставащата 65% се съдържа в бавно-освобождаващата се сърцевина. Ципробай XR са разработени да освобождават цялата доза преди таблетката да достигне дисталната част на тънките черва.

Фармакокинетиката на Ципробай XR не се променя от едновременния прием на храна.

След перорално приложение на 500 mg на ципрофлоксацин таблетки, ципрофлоксацин се абсорбира бързо и напълно. Площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) след еднократна доза е 7,24 mg*h/l (геометрична стойност). Максимални плазмени концентрации от 1,42 mg/l се постигат между 1 и 4 часа след дозиране.



Относителната бионаличност в равновесна концентрация е приблизително 97% (90% С.І.: 89 – 107%), показвайки еквивалентност на състава по отношение на системния контакт, когато се сравнява с еквипотентна доза, дадена като 250 mg, два пъти дневно стандартно лечение. Контактът на лекарството по отношение на AUC в равновесна концентрация е приблизително 7,77 mg*h/l (геометрична стойност). В границите на 1 до 2,5 часа след прием на 500 mg доза пикови концентрации от приблизително 1,54 mg/l (геометрична стойност) се постигат с еднократен прием за деня на XR таблетките. Терминалният елиминационен полуживот е приблизително 5 часа. Равновесната концентрация на ципрофлоксацин в края на интервала на дозиране (C₂₄, ss) (0,033 mg/l, геометрична стойност).

Не е наблюдавано акумулиране на лекарството в равновесна концентрация.

Представителна еднократна доза и равновесни концентрации на ципрофлоксацин (mg/l) след еднократно дневно приложение на Ципробай XR са представени на таблицата по-долу (средна стойност)

Време след доза (средна стойност на времето за събиране на урина, интервал на събиране на урина)				
	2 h (0-4 h)	6 h (4-8 h)	10 h (8 – 12 h)	18 h (12 – 24 h)
Концентрация в mg/l				
Еднократна доза	338 (70-896)	137 (26-289)	57 (7,5-174)	27 (12-55)
Равновесна концентрация	368 (73-968)	166 (30-298)	53 (15-143)	30 (7,7-71)

Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с белтъка е ниско (20-30 %) и субстанцията присъства в плазмата предимно в нейонизирана форма. Ципрофлоксацин може свободно да дифузира в екстраваскуларното пространство. Големият равновесен обем на разпределение от 2-3 l/kg телесно тегло показва, че ципрофлоксацин преминава в тъканите в концентрации, които значително превишават съответните серумни нива.

Метаболизъм

Установени са малки концентрации на 4 метаболити. Те са идентифицирани като дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). M1 до M3 притежават антибактериална активност, сравнима или по-ниска от тази на налидиксовата киселина. M4 с най-малко количество е напълно еквивалентна на норфлоксацин по отношение на неговата антимикробна активност.

Елиминиране

Ципрофлоксацин се екскретира непроменен през бъбрека и в по-малка степен извън бъбрека.

Екскреция на ципрофлоксацин (в % от доза) след перорално приложение

	урина	фецес
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити (M1 – M4)	11,3	7,5

Бъбречният клирънс е между 0,18 – 0,3 l/h/kg и общият клирънс е между 0,48 – 0,60 l/h/kg. Ципрофлоксацин преминава гломерулна филтрация и тубуларна секреция.



Не-бъбречният клирънс на ципрофлоксацин се дължи главно на активна трансинтестинална секреция, както и метаболизиране. 1% от дозата се екскретира чрез жлъчката. Ципрофлоксацин присъства в жлъчката във високи концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност на ципрофлоксацин след перорално приложение може да се определи като много ниска. В зависимост от отделните видове, LD₅₀ след венозна инфузия възлиза на 125-290 mg/kg.

видове	Начин на приложение	LD ₅₀ (mg/kg)
Мишка	p.o.	approx. 5000
Плъх	p.o.	approx. 5000
Заек	p.o.	approx. 2500
Мишка	i.v.	approx. 290
Плъх	i.v.	approx. 145
Заек	i.v.	approx. 125
Куче	i.v.	approx. 250

Хронична токсичност

Проучвания върху подостра поносимост над 4 седмици

Перорално приложение: Дози до и включително 100 mg/kg са понесени без увреждане при плъхове. Псевдоалергични реакции, дължащи се на освобождаване на хистамин, са наблюдавани при кучета.

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 ципрофлоксацин. 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 ципрофлоксацин (както при аминоклюкозидите), 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: Дози до и включително 100 mg/kg се понасят без увреждане при плъхове. При маймуни са наблюдавани кристалурия и промени в бъбречните тубули са наблюдавани в 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: Дози до и включително 500 mg/kg и 30 mg/kg се понасят без увреждане съответно при плъхове и маймуни. Промени в дисталните бъбречни тубули са наблюдавани отново при някои 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/2 пъти дневно при мишки и 125 mg/kg телесно тегло/2 пъти дневно



при плъхове (увеличени до 250 mg/kg телесно тегло/2 пъти дневно след 22 седмица), не са установени данни за канцерогенен потенциал при нито една от дозите.

Проучвания върху репродуктивната токсикология

Проучвания върху фертилитета при плъхове

Фертилитетът, интраутеринното и постнаталното развитие на младите организми и фертилитетът на F1 поколение не са засегнати от ципрофлоксацин.

Проучвания върху ембриотоксичността

Не са установени данни за ембриотоксично или тератогенно действие на ципрофлоксацин.

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.

Мутагенен потенциал

С ципрофлоксацин са проведени 8 ин-витро проучвания върху мутагенността. Резултатите са представени по-долу:

Salmonella: Microsome Test (negative),

E. coli: DNA Repair Assay (negative),

Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay (positive),

Chinese Hamster V₇₉ Cell HGPRT Test (negative),

Syrian Hamster Embryo Cell Transformation Assay (negative),

Saccharomyces cerev.: Point mutation Assay (negative), mitotic crossover and Gene conversion Assay (negative)

Rat hepatocyte primary culture DNA Repair Assay (UDS) (positive).

Два от осемте теста са били положителни, но резултатите от следните четири ин виво тест системи са с отрицателни резултати:

Rat Hepatocyte DNA Repair Assay

Micronucleus Test (Mice)

Dominant Lethal Test (Mice)

Chinese Hamster Bone Marrow

Въпреки, че два от осемте ин-витро теста (напр. Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay и Rat hepatocyte primary culture DNA Repair Assay (UDS)) са били положителни, всички четири ин виво тестове, покриващи всички важни концентрации, са дали отрицателни резултати.

В заключение ципрофлоксацин не притежава значим мутагенен потенциал. Тази оценка се потвърждава от отрицателния изход от продължителните проучвания върху канцерогенността при мишки и плъхове.

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 лекарства причиняват 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 настъпвали при определени рН-условия, които не са характерни за хора.



Бавната инфузия на ципрофлоксацин 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 след 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 ципрофлоксацин върху бъбречната тъкан (както напр. при аминоглюкозидите), а като типични вторични възпалителни реакции тип чуждо тяло, дължащи се на преципитация на кристални комплекси от ципрофлоксацин, магнезий и белтък.

Проучвания върху поносимостта при ставите

Както е известно от проучвания при други инхибитори на гиразата, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при недоносените животни.

Степента на увреждане на хрущяла на ставите варира според възрастта, вида и дозата; увреждането може да бъде намалено чрез понижаване на теглото. Проучвания при доносени животни (плъх, куче) не дават данни за увреждане на хрущялната тъкан.

Проучвания за изключване на катарактогенни ефекти

Въз основа на проучванията може да се направи заключение от токсикологична гледна точка, че лечението с ципрофлоксацин не предизвиква риск от образуване на катаракта, особено при парентерално приложение, тъй като при парентерално приложение може да се приеме максимална бионаличност и продължителността на приложение е била 6 месеца.

Проучвания върху поносимостта върху ретината

Ципрофлоксацин се свързва с меланин-съдържащите структури, включително и с ретината. Потенциалните ефекти на ципрофлоксацин върху ретината са били оценени при различни животински видове. Лечението с ципрофлоксацин няма влияние върху морфологичните структури на ретината и електро-ретинографски данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Кросповидон, магнезиев стеарат, колоидален силиконов анхидрид, сукцинова киселина, хипромелоза, полиетиленгликол, титаниев диоксид.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални изисквания за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Кутия, съдържаща блистери от полипропилен (безцветни)/алуминий.



Всяка опаковка съдържа 3 таблетки с филмово покритие.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-15530/29.12.2006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.12.2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2009

