

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

### КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

|  |          |
|--|----------|
| ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА            |          |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |          |
| Към РУ 5115                                      | 05.06.09 |
| Одобрено: 36 / 28.04.09                          |          |

#### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципринол 250 mg филмирани таблетки  
 Ципринол 500 mg филмирани таблетки  
 Ципринол 750 mg филмирани таблетки

Ciprinol 250 mg film-coated tablets  
 Ciprinol 500 mg film-coated tablets  
 Ciprinol 750 mg film-coated tablets

#### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ципринол 250 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 291,0 mg ципрофлоксацинов хидрохлорид монохидрат (*ciprofloxacin hydrochloride monohydrate*) еквивалентен на 250 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

Ципринол 500 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 582,0 mg ципрофлоксацинов хидрохлорид монохидрат (*ciprofloxacin hydrochloride monohydrate*) еквивалентен на 500 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

Ципринол 750 mg филмирани таблетки

Една филмирана таблетка съдържа 873,0 mg ципрофлоксацинов хидрохлорид монохидрат (*ciprofloxacin hydrochloride monohydrate*) еквивалентен на 750 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*).

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Ципринол 250 mg филмирани таблетки

Таблетките от 250 mg са бели, кръгли, филмирани таблетки, гладки от едната страна и с делителна черта от другата.

Таблетите могат да се разделят на еднакви половини.

Ципринол 500 mg филмирани таблетки

Таблетките от 500 mg са бели, овални, филмирани таблетки, гладки от едната страна и с делителна черта от другата.

Таблетите могат да се разделят на еднакви половини.

Ципринол 750 mg филмирани таблетки

Таблетките от 750 mg са бели, овални, филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни.

Таблетите могат да се разделят на еднакви половини.

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1 Терапевтични показания



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

Ципринол филмирани таблетки са показани за лечение на следните инфекции (виж точки 4.4 и 5.1). Специално внимание следва да се обърне на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин преди началото на лечението.

Лечението трябва да се съобрази с официалното ръководство за употреба на антибактериални средства.

#### Възрастни

- Инфекции на долните дихателни пътища, причинени от Грам-отрицателни бактерии:
  - Екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест
  - Инфекция на бронхите и белия дроб при кистозна фиброза или бронхиектазии
  - Пневмония
- Хронично супоративно възпаление на средното ухо.
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако той е причинен от Грам-отрицателни бактерии
- Инфекции на пикочните пътища
- Гонококов уретрит и цервицит
  - Орхиепидимит, включително случаи, причинени от *Neisseria gonorrhoeae*
  - Възпаления в малкия таз, включително случаи причинени от *Neisseria gonorrhoeae*

В гореспоменатите генитални инфекции, когато се мисли или се знае, че са причинени от *Neisseria gonorrhoeae*, от особено значение е да се получи информация за локалното разпространение на резистентността към ципрофлоксацин и да се потвърди чувствителността от лабораторни тестове.

- Инфекции на стомашно-чревния тракт (напр. пътническа диария)
- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
- Злокачествен външен отит
- Инфекции на костите и ставите
- Лечение на инфекции при неутропенични пациенти
- Профилактика на инфекции при неутропенични пациенти
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitidis*
- Инхалаторен антракс (профилактика след излагане и лечение).

#### Деца и юноши

- инфекция на бронхите и белия дроб при кистозна фиброза, причинена от *Pseudomonas aeruginosa*
- Усложнени уринарни инфекции и пиелонефрит
- Вдишване на антракс (профилактика след излагане и лечение).

Ципрофлоксацин може също да се използва за лечение и на тежки инфекции при деца и юноши, ако се прецени за необходимо.

Лечението трябва да се започне само от лекари, които имат опит в лечението фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. точки 4.4 и 5.1).

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Дозата се определя от индикацията, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността към ципрофлоксацин на причинителя (ите) и от състоянието на бъбречната функция на пациента. При деца и юноши дозировката се определя на телесно тегло.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването, от клиничното протичане и бактериологичното развитие.



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

Лечението на инфекции, причинени от определени бактерии (напр. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*) може да изисква по-високи дози и едновременно приложение и на други подходящи антибактериални средства.

Лечението на някои инфекции (напр. възпаление в малък таз, интраабдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на кости и стави) може да изисква едновременно приложение и на други подходящи антибактериални средства в зависимост от чувствителността на патогенните причинители.

#### Възрастни

| Показание                            |  | Дневна доза в mg  | Обща продължителност на лечението (възможност за започване на първоначално парентерално лечение с ципрофлоксацин) |
|--------------------------------------|--|---|---|
| Инфекции на долните дихателни пътища |  | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | 7 до 14 дни   |
| Инфекции на горни дихателни пътища   | Остра екзацербация на хронични синусити          | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | 7 до 14 дни   |
|                                      | Хронично супоративно възпаление на средното ухо. | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | 7 до 14 дни   |
|                                      | Злокачествен външен отит                         | 750 mg два пъти дневно  | 28 дни до 3 месеца  |
| Уринарни инфекции                    | Неусложнен цистит                                | 250 mg два пъти дневно до 500 mg два пъти дневно                      | 3 дни   |
|                                      |  | При жени в пременопауза може да се използва еднократна доза от 500 mg |   |
|                                      | Усложнени цистити, неусложнени пиелонефрити      | 500 mg два пъти дневно  | 7 дни   |
|                                      | Усложнени пиелонефрити                           | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | Поне 10 дни, може да продължи и по-дълго от 21 дни при някои специфични обстоятелства (като напр. абцеси)         |
|                                      | простатит  | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | 2 до 4 седмици (остър) и 4 до 6 седмици (хроничен)  |
| Инфекции на урогениталния тракт      | Гонококов уретрит и цервицит                     | 500 mg като еднократна доза   | 1 ден (еднократна доза)   |
|                                      | Орхиепидемит и възпаление на малкия таз          | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно                      | поне 14 дни   |



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| Гастро-интестинални и интраабдоминални инфекции  | Диария причинена от бактериални агенти вкл. <i>Shigella</i> spp. различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип I и емпирично лечение на тежка пътническа диария | 500 mg два пъти дневно                           | 1 ден   |
|  | Диария причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1   | 500 mg два пъти дневно                           | 5 дни   |
|  | Диария причинена от <i>Vibrio cholerae</i>  | 500 mg два пъти дневно                           | 3 дни   |
|  | Тифоидна треска   | 500 mg два пъти дневно                           | 7 дни   |
|  | Интраабдоминални инфекции причинени от Грам-отрицателни бактерии  | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 5 до 14 дни   |
| Инфекции на кожата и меките тъкани   |   | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни   |
| Инфекции на костите и ставите  |   | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | Максимално до 3 месеца  |
| Лечение на инфекции и профилактика на инфекции при неутропенични пациенти – ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с подходящ(и) антибактериални средства съгласно официалните препоръки.  |   | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията   |
| Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от <i>Neisseria meningitidis</i>   |   | 500 mg като еднократна доза                      | 1 ден (еднократна доза)   |
| Инхалаторен антракс, профилактика след експозиция и последващо лечение за хора, които могат да бъдат на перорално лечение, когато е уместно. Приемането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията. |   | 500 mg два пъти дневно                           | 60 дни от потвърдението за експозиция с <i>Bacillus anthracis</i> |

Деца и юноши

| Показания                     | Дневна доза в mg  | Обща продължителност на лечението (възможност за започване на първоначално парентерално лечение с ципрофлоксацин) |
|-------------------------------|---|---|
| Кистозна фиброза              | 20 mg/kg два пъти дневно като максималната еднократна доза е 750 mg | 10 до 14 дни  |
| Усложнени уринарни инфекции и | 10 mg/kg два пъти дневно  | 10 до 21 дни  |

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|  |   |   |
|--|---|---|
| пиелонефрит  | до 20 mg/kg два пъти дневно като максималната еднократна доза е 750 mg                          |   |
| Инхалаторен антракс, профилактика след експозиция и последващо лечение за хора, които могат да бъдат на перорално лечение когато е клинично уместно. Приемането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията. | 10 mg/kg два пъти дневно до 15 mg/kg два пъти дневно като максималната еднократна доза е 500 mg | 60 дни от потвърждаване на експозицията с <i>Bacillus anthracis</i> . |
| Други тежки инфекции   | 20 mg/kg два пъти дневно като максималната еднократна доза е 750 mg                             | Според вида на инфекцията   |

#### Пациенти в старческа възраст

Пациентите в старческа възраст трябва да получават доза, съобразена с тежестта на инфекцията и креатининовия клирънс на пациента.

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

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

| Креатининов клирънс<br>[ml/min/1,73m <sup>2</sup> ] | Серумен<br>креатинин<br>[μmol/l] | Перорална доза<br>[mg]                 |
|---|----------------------------------|--|
| > 60  | <124                             | Виж обичайната дозировка.              |
| 30 – 60   | 124 – 168                        | 250-500 mg на 12 часа                  |
| < 30  | >169                             | 250-500 mg на 24 часа                  |
| Пациенти на хемодиализа                             | >169                             | 250-500 mg на 24 часа (след диализата) |
| Пациенти на перитонеална диализа                    | >169                             | 250-500 mg на 24 часа                  |

При пациенти с нарушена чернодробна функция не се налага коригиране на дозата.

Дозирането при деца с нарушена бъбречна и/или чернодробна функция не е било проучвано.

#### Начин на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат без да се дъвчат, с течност. Те могат да се приемат независимо от храненето. Ако се приемат на гладен стомах, активното вещество се абсорбира по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат с млечни продукти (напр. прясно и кисело мляко) или с допълнително обогатени с минерали плодови сокове (напр. портокалов сок с прибавен калций) (вж. точка 4.5).

При тежки случаи или при пациенти, които не могат да приемат таблетки (напр. пациенти на ентерално хранене), се препоръчва лечението да започне с интравенозен ципрофлоксацин и да се премине на перорално лечение при първа възможност.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към други хинолони или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
- Едновременно приложение на ципрофлоксацин и тизанидин (вж. точка 4.5)

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



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

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

Ципрофлоксацин монотерапия не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, които са причинени от Грам-положителни или анаеробни патогени. При такива инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага в комбинация с други подходящи антибактериални агенти.

Стрептококови инфекции (включително *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции поради липса на ефикасност.

Инфекции на урогениталния тракт

Орхиепидемит и тазова възпалителна болест, могат да бъдат причинени от флуорхинолон-резистентните *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин трябва да се прилага в комбинация с друго подходящо антибактериално средство, освен ако ципрофлоксацин-устойчивата *Neisseria gonorrhoeae* може да бъде изключена. Ако клиничното подобрене не е постигнато след 3 дни от лечението, терапията трябва да се преразгледа.

Интраабдоминални инфекции

Съществуват ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечение на пост-хирургични интраабдоминални инфекции.

Пътническа диария

При изборът на ципрофлоксацин следва да се вземе под внимание информацията за резистентност към ципрофлоксацин на патогените в страните, които се посещават.

Инфекции на костите и ставите

Ципрофлоксацин трябва да се използва в комбинация с други антимикуробни агенти, в зависимост от резултатите от микробиологичните тестове.

Инхалаторен антракс

Употребата при хора, се основава на *in-vitro* данните за чувствителност и на експерименталните данни при животни, а също така и на ограничени данни, получени при хората. Лекуващите лекари трябва да се отнасят до националния и/или международен консенсус за лечението на антракса.

Деца и юноши

Използването на ципрофлоксацин при деца и юноши, трябва да следва наличните официални препоръки. Лечението с ципрофлоксацин трябва да се започне само от лекари, които имат опит в лечението на кистозната фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Ципрофлоксацин е показал, че причинява артропатия на носещите стави при недоносени животни. Данните за безопасност от рандомизирано двойно-сляпо проучване за приложението на ципрофлоксацин при деца (ципрофлоксацин: n=335, средна възраст = 6,3 години; за сравнение: n=349, средна възраст = 6,2 години; възрастова граница = 1 до 17 години) показват честота на вероятно свързана с лекарството артропатия (забележими клинични признаци и симптоми от страна на ставите) от Ден +42 от 7,2% и 4,6%. Респективно, случаите на артропатия, свързана с лекарството 1 година след приема му са 9,0% и 5,7%. Повишаването на подозираните случаи на артропатия след определено време от приема на лекарството не е статистически значимо между двете групи. Лечението трябва да започне след внимателна преценка на съотношението полза/риск поради възможни нежелани реакции от страна на ставите и/или прилежащите тъкани.

Бронхо-белодробни инфекции при кистозна фиброза



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

В клиничните изпитвания са включени деца и юноши на възраст от 5-17 години. По-ограничени данни има при лечението на деца на възраст между 1 и 5 годишна възраст.

#### Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

Лечение на инфекции на пикочните пътища с ципрофлоксацин трябва да се прилага, когато друго лечение не може да се използва и след като то е обосновано от резултатите от микробиологичните тестове.

В клиничните изпитвания са включени деца и юноши на възраст от 1-17 години.

#### Други специфични тежки инфекции

При лечение на други тежки инфекции, в съответствие с официалните препоръки или след внимателна оценка полза/риск, когато друго лечение не може да се приложи или след неуспех на конвенционалната терапия и когато микробиологичните тестове оправдават употребата на ципрофлоксацин.

Използването на ципрофлоксацин при специфични тежки инфекции, различни от тези, споменати по-горе, не е било оценявано по време на клинични изпитвания и клиничния опит е ограничен. Следователно се препоръчва предпазливост при лечение на пациентите с такива инфекции.

#### Свръхчувствителност

Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции, могат да настъпят вследствие на единична доза (вж. точка 4.8) и могат да бъдат живото-застрашаващи. Ако такава реакция се появи, приемането на ципрофлоксацин следва да се спре и е задължително да се проведе адекватно лечение.

#### Мускулно-скелетни система

По принцип ципрофлоксацин не трябва да се използва при пациенти с анамнеза за заболяване на сухожилието/нарушения, свързани с лечение с хинолони. Въпреки това, в много редки случаи, след микробиологично доказване на причинителя и оценка на съотношението риск/полза, ципрофлоксацин може да се предписва на тези пациенти за лечение на някои тежки инфекции, особено в случай на неуспех на стандартната терапия или бактериална резистентност и когато микробиологичните данни могат да оправдаят използването на ципрофлоксацин.

Тендинит и разкъсване на сухожилието (особено Ахилесово сухожилие), понякога двустранно, може да настъпи още през първите 48 часа от лечението с ципрофлоксацин. Рискът от тендинопатия се увеличава при пациенти в старческа възраст или при пациенти, лекувани едновременно с кортикостероиди (вж. точка 4.8).

При появата на признаци на тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление), лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати. Трябва да се осигури покой на засегнатия крайник. Ципрофлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с миастения гравис (вж. точка 4.8).

#### Фоточувствителност

Ципрофлоксацин причинява реакции на фоточувствителност. Пациентите, приемащи ципрофлоксацин трябва да бъдат съветвани да избягват прякото излагане на силно слънце или UV облъчване по време на лечението (вж. точка 4.8).

#### Централна нервна система

Известно е, че хинолоните могат да предизвикат гърчове или до понижат гърчовия праг. Ципрофлоксацин трябва да се използва предпазливо при пациенти с нарушения на ЦНС, които могат да бъдат предразположени към гърчове. Ако се появят гърчове, приемането на ципрофлоксацин следва да бъде преустановено (вж. точка 4.8). Психични реакции могат да се появят още след първото приложение на ципрофлоксацин. В редки случаи, депресията или



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

психози могат да прогресират до поведение, свързано със самоанаряване. В тези случаи, приема на ципрофлоксацин следва да бъде прекратен.

Случаи на полиневропатия (въз основа на неврологични симптоми като болка, парене, сензорни нарушения или мускулна слабост, самостоятелно или в комбинация) са съобщени при пациенти, приемащи ципрофлоксацин. Приема на ципрофлоксацин трябва да се преустанови при пациенти със симптоми на невропатия, включително болка, парене, изтръпване, скованост и/или слабост, за да се предотврати развитието на необратими състояния (вж. точка 4.8).

#### Сърдечни нарушения

Тъй като ципрофлоксацин се свързва със случаи на удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8), трябва да се подхожда внимателно при лечението на пациенти с риск за аритмии „torsades de pointes”.

#### Гастроинтестинални нарушения

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечение (включително няколко седмици след лечението) може да означава колит, свързан с приема на антибиотик (живото-застрашаващо състояние с възможен фатален изход) и изисква незабавно лечение (вж. точка 4.8). В такива случаи, приема на ципрофлоксацин следва незабавно да се прекрати и да започне подходяща терапия. Лекарства, намаляващи перисталтиката са противопоказани в тази ситуация.

#### Нарушения на бъбреците и пикочната система

Има съобщения за кристалурия, свързана с употребата на ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Пациентите, получаващи ципрофлоксацин трябва да бъдат добре хидратирани и трябва да се избягва прекомерно алкализиране на урината.

#### Хепатобилиарни нарушения

Случаи на чернодробна некроза и живото-застрашаваща чернодробна недостатъчност са докладвани при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). В случай на признаци и симптоми на чернодробно заболяване (като например анорексия, жълтеница, тъмна урина, сърбеж или болезнен корем), лечението трябва да се прекрати.

#### Глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит

Хемолитични реакции са били докладвани при лечение с ципрофлоксацин при пациенти с глюкозо-6-фосфат дехидрогеназен дефицит. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза надвишава възможния риск. В този случай, трябва да се следи за потенциална поява на хемолиза.

#### Резистентност

По време или след курс на лечение с ципрофлоксацин, бактерии, които са резистентни към ципрофлоксацин, могат да бъдат изолирани, с или без клинично проявена суперинфекция. Възможно е да има определен риск от избора при наличие на ципрофлоксацин-резистентни бактерии по време на продължително лечение и при лечение на вътреболнични инфекции и/или инфекции, причинени от *Staphylococcus* и *Pseudomonas* видове.

#### Цитохром P450

Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и по този начин може да предизвика повишаване на серумна концентрация на едновременно прилагани с него вещества, които се метаболизират чрез този ензим (напр. теофилин, клозапин, ропинирол, тизанидин). Едновременното приложение на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. Поради това, пациентите, които приемат тези вещества едновременно с ципрофлоксацин следва да бъдат проследявани внимателно за клинични признаци на предозиране, както и може да се наложи определяне на серумните им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).





|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

#### Метотрексат

Едновременна употреба на ципрофлоксацин с метотрексат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

#### Изследвания

При определяне *in-vitro* на активността на ципрофлоксацин срещу *Mycobacterium tuberculosis* може да се получат фалшиви отрицателни бактериологични резултати в проби от пациенти, които в момента приемат ципрофлоксацин.

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

#### Ефекти на другите лекарства върху ципрофлоксацин:

##### Формиране на хелатни комплекси

Едновременното приложение на ципрофлоксацин (перорален) и поливалентни катион-съдържащи лекарства и минерални добавки (например калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфатни полимерни свързващи вещества (например севеламер), сукралфат или антиациди и силно буферирани средства (напр. диданозин таблетки), съдържащи магнезий, алуминий или калций намаляват усвояването на ципрофлоксацин. Следователно, ципрофлоксацин следва да бъде приеман или 1-2 часа преди или най-малко 4 часа след тези препарати. Ограничението не се отнася до антиациди, принадлежащи до класа на H<sub>2</sub> рецепторни блокери.

##### Храна и млечни продукти

Дозите калций, като част от едно хранене не влияят значително на абсорбцията. Въпреки това, едновременното приложение на млечни продукти или минерално-обогатени напитки (напр. прясно и кисело мляко, портокалов сок обогатен с калций) с ципрофлоксацин следва да се избягва, тъй като абсорбцията на ципрофлоксацин, може да се намали.

##### Пробеницид

Пробеницид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното приложение на пробеницид и ципрофлоксацин увеличава серумните концентрации на ципрофлоксацин.

#### Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

##### Тизанидин

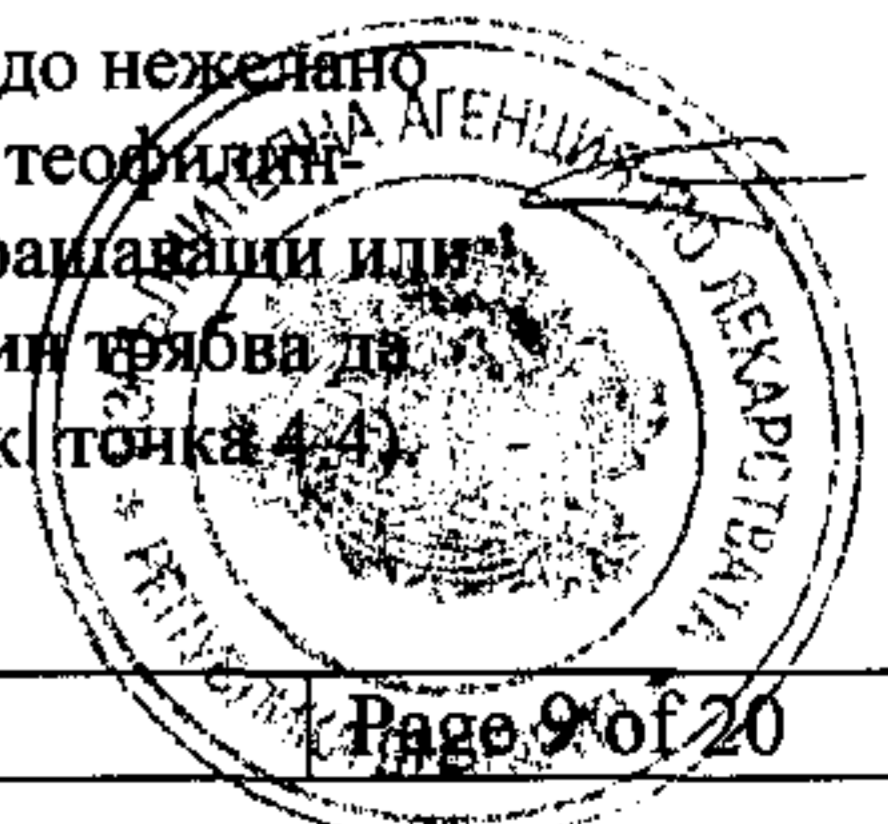
Тизанидин не трябва да се прилага заедно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). В едно клинично изпитване със здрави доброволци са отчетени повишаване на серумната концентрация на тизанидин (C<sub>max</sub> увеличение: 7-кратно, обхват: 4 до 21 пъти; AUC увеличение: 10 пъти, обхват: от 6 до 24-кратно), когато се прилага едновременно с ципрофлоксацин. Повишаването на серумните концентрации на тизанидин е свързано със засилен хипотензивен и седативен ефект.

##### Метотрексат

Реналният тубулен транспорт на метотрексат може да бъде потиснат при едновременно приложение с ципрофлоксацин и потенциално води до повишаване на плазмените нива на метотрексат и повишен риск от метотрексат-свързани токсични реакции. Едновременна употреба не се препоръчва (вж. точка 4.4).

##### Теофилин

Едновременното приложение на ципрофлоксацин и теофилин може да доведе до нежелано повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до теофилин-индуцирани нежелани реакции, които могат рядко могат да бъдат животозастрашаващи или фатални. При едновременно приложение, серумните концентрации на теофилин трябва да бъдат проверявани и да се редуцира дозата на теофилин при необходимост (вж. точка 4.4).



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

#### Други ксантинови производни

При едновременно приложение на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) има съобщения за повишаване на серумните концентрации на тези ксантинови производни.

#### Фенитоин

Едновременно приложение на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до увеличаване или намаляване на серумните нива на фенитоин, така че се препоръчва проследяване на лекарствените нива.

#### Перорални антикоагуланти

Едновременно приложение на ципрофлоксацин с варфарин може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Има много съобщения за повишаване на пероралната антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибактериални агенти, включително флуорхинолони. Рискът може да се различава в зависимост от вида на инфекцията, възрастта и общото състояние на пациента, така че ролята на флуорхинолоните за повишаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се прецени. Препоръчително е INR да се наблюдава често по време на и малко след едновременното приложение на ципрофлоксацин с перорални антикоагуланти.

#### Ропинирол

Доказано е в клинично проучване, че едновременното приложение на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на CYP450 1A2 изоензим, води до повишаване на C<sub>max</sub> и AUC на ропинирол от 60% и 84%, съответно. Препоръчва се мониторинг на ропинирол-свързаните нежелани лекарствени реакции и корекция на дозата в зависимост от случая по време на и малко след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

#### Клозапин

След едновременно приложение на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни, серумните концентрации на клозапин и N-дезметилклозапин се увеличават с 29% и 31%, съответно. Препоръчва се клинично наблюдение и подходящо коригиране на дозата на клозапин по време и скоро след едновременното приложение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

### **4.6 Бременност и кърмене**

#### Бременност

Наличните данни за приложението на ципрофлоксацин при бременни жени, не показват развитие на малформации или на фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучвания при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При млади и недоносени животни, третирани с хинолони, е наблюдавано увреждане на хрущяла, като по този начин, не може да се изключи, че лекарството може да причини увреждане на ставния хрущял в човешкия организъм при недоносени деца/ плод (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва използването на ципрофлоксацин по време на бременността.

#### Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в кърмата. Поради потенциалния риск от ставни увреждания, ципрофлоксацин не трябва да се използва по време на кърменето.

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

Поради своите неврологични ефекти, ципрофлоксацин може да окаже влияние върху времето за реакция. По този начин, способността за шофиране или работа с машини може да бъде нарушена.



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

#### 4.8 Нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гадене и диария.

НЛР, получени от клинични проучвания и от наблюдение, след пускане на пазара на ципрофлоксацин (перорална, интравенозна и секвенциална терапия) групирани по категории на честота, са изброени по-долу. Анализът на честотата взема под внимание данните от двата начина на приложение, перорално и интравенозно, на ципрофлоксацин.

| Класифициране по органични системи     | чести<br>≥ 1/100<br>до < 1/10 | нечести<br>≥ 1/1 000 до<br>< 1/100   | редки<br>≥ 1/10 000 до<br>< 1/1 000  | Много редки<br>< 1/10 000  | с неизвестна честота<br>(не може да бъде определена от наличните данни). |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|--|
| Инфекции и паразитози                  |                               | Гъбични суперинфекции                | Колит, свързан с приема на антибиотик (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4) |  |  |
| Нарушения на кръвта и лимфната система |                               | Еозинофилия                          | Левкопения<br>Анемия<br>Неутропения<br>Левкоцитоза<br>Тромбоцитопения<br>Тромбоцитемия       | Хемолитична анемия<br>Агранулоцитоза<br>Панцитопения (живото-заstrашаваща)<br>Потискане на костния мозък (живото-заstrашаваща) |  |
| Нарушения на имунната система          |                               |                                      | Алергични реакции<br>Алергичен оток / ангиоедем  | Анафилактични реакции<br>Анафилактичен шок (живото-заstrашаващ) (вж. точка 4.4)<br>Реакции подобни на серумна болест           |  |
| Нарушения на метаболизма и храненето   |                               | Анорексия                            | Хипергликемия  |  |  |
| Психични нарушения                     |                               | Психомоторна хиперактивност /възбуда | Объркване и дезориентация<br>реакции на безпокойство<br>Патологични сънища<br>Депресия       | Психични реакции (вж. точка 4.4)   |  |



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|   |                  |  |   |   |  |
|---|------------------|--|---|---|--|
|   |                  |  | Халюцинации   |   |  |
| <b>Нарушения на нервната система</b>                  |                  | главоболие<br>Замайване<br>Нарушения на съня<br>Вкусови нарушения          | пар- и дизестезия<br>хипоестезия<br>Тремор<br>припадъци (вж. раздел 4.4)<br>вертиго | Мигрена<br>Нарушена координацията<br>Нарушена походка<br>Нарушения на обонятелния нерв<br>Интракраниална хипертония | Периферна невропатия (вж. точка 4.4)                 |
| <b>Зрителни нарушения</b>                             |                  |  | Зрителни нарушения  | Зрителна деформация на цветовете  |  |
| <b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>                 |                  |  | тинитус<br>загуба на слуха / увреждане на слуха                                     |   |  |
| <b>Сърдечни нарушения</b>                             |                  |  | Тахикардия  |   | Камерна аритмия, QT удължаване, torsades de pointes* |
| <b>Съдови нарушения</b>                               |                  |  | вазодилатация<br>хипотония<br>синкоп  | васкулит  |  |
| <b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b> |                  |  | диспнея (включително астматично състояние)  |   |  |
| <b>Гастроинтестинални нарушения</b>                   | гадене<br>диария | повръщане<br>гастроинтестинални и коремни болки<br>диспепсия<br>метеоризъм |   | панкреатит  |  |

|  |  |   |  |   |  |
|--|--|---|--|---|--|
| <b>Хепатобилиарни нарушения</b>                |  | Повишаване на трансаминазите<br>Повишаване на билирубин | Чернодробно увреждане<br>Холестатична жълтеница<br>хепатит | Чернодробна некроза (много рядко се развива до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4) |  |
| <b>Нарушения на кожата и подкожните тъкани</b> |  | обрив<br>пруритус<br>уртикария                          | Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)              | Петехии<br>Еритема мултиформе<br>Еритема нодозум<br>Синдром на Stevens-Johnson                                |  |

|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|   |  |  |  |  |  |
|---|--|--|--|--|--|
|   |  |  |  | (потенциално живото-застрашаващ)<br>Токсична епидермална некролиза<br>(потенциално живото-застрашаваща)  |  |
| <b>Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан</b> |  | Мускулноскелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите)<br>Артралгия | Миалгия<br>Артрит<br>Повишен мускулен тонус и крампи   | Мускулна слабост<br>Тендовагинит<br>Руптура на сухожилието (предимно Ахилесово сухожилие) (вж. точка 4.4)<br>Обостряне на симптоми на миастения гравис (вж. точка 4.4) |  |
| <b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>                                |  | Увреждане на бъбреците   | Бъбречна недостатъчност<br>хематурия<br>кристалурия (вж. точка 4.4)<br>Тубулоинтерстициален нефрит |  |  |
| <b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>                         |  | Астения<br>треска  | Оток<br>Изпотяване (хиперхидроза)  |  |  |

|                    |  |  |  |  |  |
|--------------------|--|--|--|--|--|
| <b>Изследвания</b> |  | Повишаване в кръвта на алкалната фосфатаза | Абнормни стойности на протромбин<br>Повишена амилаза |  |  |
|--------------------|--|--|--|--|--|

\* Тези събития са съобщени по време на постмаркетинговия период и се наблюдават предимно сред пациенти с допълнителни рискови фактори за QT удължаване (вж. точка 4.4).

#### Педиатрични пациенти

Честотата на артропатия, представена по-горе, се отнася до данни, събирани в проучванията с възрастни. При деца, за артропатия се съобщава често (вж. точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

Има съобщение за предозиране с 12 g, което е довело до леки симптоми на токсичност. При остро предозиране с 16 g е съобщено, че е довело до остра бъбречна недостатъчност. Симптомите при предозиране са виене на свят, тремор, главоболие, отпадналост, гърчове, халюцинации, объркване, абдоминален дискомфорт, бъбречна и чернодробна недостатъчност, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност.

Освен рутинните мерки при спешни случаи, се препоръчва да се следи бъбречната функция, включително и рН и киселинността на урината, при необходимост, за да се предотврати кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Само малко количество от ципрофлоксацин (<10%) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: флуорохинолони, АТС код: J01MA02

#### Механизъм на действие:

Като флуорохинолонов антибактериален агент, бактериалното действие на ципрофлоксацин е резултат от инхибиране на двата типа II топоизомераза (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, необходими за бактериалната ДНК-репликация, транскрипция, възстановяване и рекомбинация.

#### PK / PD взаимоотношение:

Ефикасността зависи главно от съотношението между максималната концентрация в серума (C<sub>max</sub>) и минималната инхибиторна концентрация (MIC) на ципрофлоксацин за бактериални патогени и връзката между площта под кривата (AUC) и MIC.

#### Механизъм на резистентност:

*In-vitro* резистентност към ципрофлоксацин може да бъде придобита чрез поетапен процес на целево разположени мутации в ДНК гираза и топоизомераза IV. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони като резултат е променлива. Единична мутация, не може да доведе до клинична резистентност, но многобройни мутации обикновено водят до клинична резистентност към много или всички активни вещества, в рамките на класа.

Механизмите за резистентност, чрез непроникливост или засягащи ефлуксната помпа за активното вещество може да имат променлив ефект върху чувствителността към флуорохинолоните, която зависи от физикохимичните свойства на отделните активни вещества в рамките на класа и афинитета на транспортните системи за всяко активно вещество. Всички в *in-vitro* механизми на резистентност са наблюдавани често при клинични изолати. Механизмите на резистентност, които дезактивират другите антибиотици като инфилтрационни бариери (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизмите могат да повлияят върху чувствителността към ципрофлоксацин.

Има съобщения за плазмид-медираната резистентност, кодирана чрез *qnr*-гени.

#### Спектър на антибактериална активност:

Гранични стойности, които отделят чувствителните щамове от щамове с умерена чувствителност и последните от резистентните щамове:

#### EUCAST Препоръки

| Микроорганизми  | чувствителни                     | резистентни |
|-----------------|----------------------------------|-------------|
| SmPCPIL003769/2 | 14.01.2009 – Updated: 20.01.2009 |             |



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|   |               |               |
|---|---------------|---------------|
| <i>Enterobacteria</i>   | S ≤ 0.5 mg/l  | R > 1 mg/l    |
| <i>Pseudomonas</i>  | S ≤ 0.5 mg/l  | R > 1 mg/l    |
| <i>Acinetobacter</i>  | S ≤ 1 mg/l    | R > 1 mg/l    |
| <i>Staphylococcus spp.1</i>                                     | S ≤ 1 mg/l    | R > 1 mg/l    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> и<br><i>Moraxella catarrhalis</i> | S ≤ 0.5 mg/l  | R > 0,5 mg/l  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                    | S ≤ 0.03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                   | S ≤ 0.03 mg/l | R > 0,06 mg/l |
| Гранични стойности, които не са свързани с определен вид*       | S ≤ 0.5 mg/l  | R > 1 mg/l    |

1 *Staphylococcus spp.* – граничните стойности за ципрофлоксацин са свързани с терапия с високи дози.

\*Граничните стойности, които не са свързани с определен вид са определени главно на база фармакокинетични/фармакодинамични данни и са независими от разпределенията на минималната инхибиторна концентрация (MIC) на конкретния вид. Те се използват единствено за видове, за които не е определена гранична стойност за конкретен вид и не са за тези видове, при които не се препоръчва изпитване за чувствителност

Разпространението на придобита резистентност може да варира географски и във времето за определени видове и е желателно да има местна информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се търси експертен съвет, когато местното разпространение на резистентността е такова, че ползата от агента при поне някои видове инфекции е под въпрос.

Групиране на съответните видове според чувствителността към ципрофлоксацин (за *Streptococcus species* вж. точка 4.4)

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <b>ОБИЧАЙНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ</b>            |                                  |
| <b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b> |                                  |
| <i>Bacillus anthracis</i> (1)                  |                                  |
| <b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b> |                                  |
| <i>Aeromonas spp.</i>                          |                                  |
| <i>Brucella spp.</i>                           |                                  |
| <i>Citrobacter koseri</i>                      |                                  |
| <i>Francisella tularensis</i>                  |                                  |
| <i>Haemophilus ducreyi</i>                     |                                  |
| <i>Haemophilus influenzae</i> *                |                                  |
| <i>Legionella spp.</i>                         |                                  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> *                 |                                  |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                  |                                  |
| <i>Pasteurella spp.</i>                        |                                  |
| <i>Salmonella spp.</i> *                       |                                  |
| <i>Shigella spp.</i> *                         |                                  |
| <i>Vibrio spp.</i>                             |                                  |
| <i>Yersinia pestis</i>                         |                                  |
| <b>Анаеробни микроорганизми</b>                |                                  |
| <i>Mobiluncus</i>                              |                                  |
| <b>Други микроорганизми</b>                    |                                  |
| SmPCPIL003769/2                                | 14.01.2009 – Updated: 20.01.2009 |



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

|   |                                  |
|---|----------------------------------|
| <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)   |                                  |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)  |                                  |
| <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)  |                                  |
| <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)   |                                  |
| <b>ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРОБЛЕМ</b>  |                                  |
| <b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>  |                                  |
| <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)   |                                  |
| <i>Staphylococcus</i> spp.* (2)   |                                  |
| <b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b>  |                                  |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> +  |                                  |
| <i>Burkholderia cepacia</i> +*  |                                  |
| <i>Campylobacter</i> spp.+*   |                                  |
| <i>Citrobacter freundii</i> *   |                                  |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>   |                                  |
| <i>Enterobacter cloacae</i> *   |                                  |
| <i>Escherichia coli</i> *   |                                  |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   |                                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> *  |                                  |
| <i>Morganella morganii</i> *  |                                  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> *  |                                  |
| <i>Proteus mirabilis</i> *  |                                  |
| <i>Proteus vulgaris</i> *   |                                  |
| <i>Providencia</i> spp.   |                                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> *   |                                  |
| <i>Pseudomonas fluorescens</i>  |                                  |
| <i>Serratia marcescens</i> *  |                                  |
| <b>Анаеробни микроорганизми</b>   |                                  |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.  |                                  |
| <i>Propionibacterium acnes</i>  |                                  |
| <b>ПРИСЪЩО РЕЗИСТЕНТНИ ОРГАНИЗМИ</b>  |                                  |
| <b>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</b>  |                                  |
| <i>Actinomyces</i>  |                                  |
| <i>Enterococcus faecium</i>   |                                  |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   |                                  |
| <b>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</b>  |                                  |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   |                                  |
| <b>Анаеробни микроорганизми</b>   |                                  |
| <i>С изключение на написаните по-горе</i>   |                                  |
| <b>Други микроорганизми</b>   |                                  |
| <i>Mycoplasma genitalium</i>  |                                  |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>   |                                  |
| * Клиничната ефикасност е доказана за чувствителни изолати при одобрените клинични показания<br>+ Резистентност честота $\geq 50\%$ в една или повече държави-членки на ЕС<br>(\$): Естествено умерена чувствителност при липса на придобити механизми на резистентност<br>(1): Проучванията са проведени върху експериментални животни при инфекции в резултат на инхалации на спори на <i>Bacillus anthracis</i> ; тези проучвания показват, че ако антибиотичното лечение започне веднага след експозицията се избягва развитието на болестта, като лечението се състои в намаляване на броя на спорите в организма под заразните дози. Препоръчаваната употреба при хора, се основава главно на <i>in-vitro</i> чувствителност и експериментални данни от животни, заедно с ограничени данни при хората. Двумесечната продължителност на лечението при възрастни с перорален ципрофлоксацин, приеман в доза 500 mg два пъти дневно и се счита |                                  |
| SmPCPII003769/2   | 14.01.2009 – Updated: 20.01.2009 |
|    |                                  |
| Page 16 of 20   |                                  |



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

за ефективно за предотвратяване на антраксна инфекция при човека. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

(2): Метицилин резистентни *S. aureus* много често показват кръстосана резистентност към флуорхинолоните.

Степента на резистентност към метицилин е около 20 до 50% при всички видове стафилококи и обикновено е по-висока при вътреболнични изолати.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на единични дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблетки, ципрофлоксацин се абсорбира бързо и екстензивно, основно от тънките черва, като достига максимална серумна концентрация 1-2 часа по-късно.

Единични дози от 100-750 mg водят до дозо-зависими максимални серумни концентрации (C<sub>max</sub>) между 0,56 и 3,7 mg / l. Серумните концентрации се повишават пропорционално с увеличаването на дози до 1000 mg.

Абсолютната бионаличност е около 70-80%.

500 mg перорална доза, давана на всеки 12 часа води до еквивалентна площ под кривата серумната концентрация-време (AUC) на тази, получена чрез интравенозна инфузия от 400 mg ципрофлоксацин дадени за 60 минути на всеки 12 часа.

### Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с протеини е ниско (20-30%). Ципрофлоксацин присъства в плазмата до голяма степен в нейонизирана форма и има голям обем на разпределение 2/3 L / kg. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани, като например белия дроб (епителната течност, алвеоларните макрофаги, биопсична тъкан), синусите, възпалени лезии (кантаридна мехурна течност),

както и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум) където общата концентрация, превишава тази, достигната в плазмата.

### Метаболизъм

Ниски концентрации на четири метаболита са били съобщени и са били идентифицирани като: дезетиленеципрофлоксацин (M 1), сулфоципрофлоксацин (m 2), оксоципрофлоксацин (M 3) и формилципрофлоксацин (M 4). Метаболитите показват *in-vitro* антимикуробна активност, но в по-ниска степен, отколкото тази на изходното съединение.

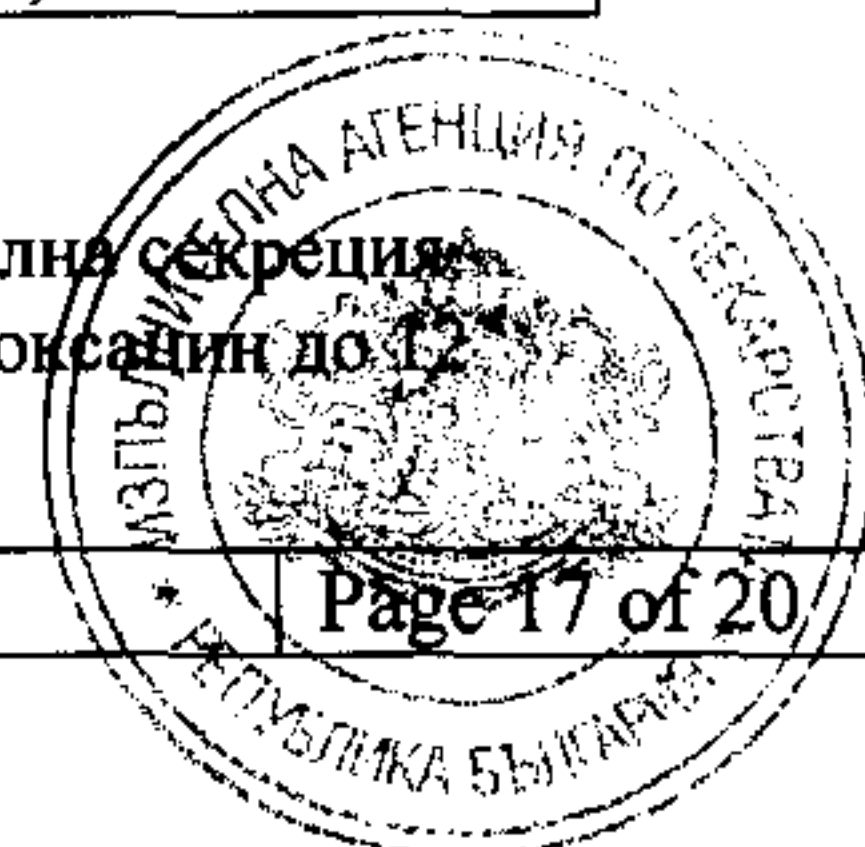
Знае се, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1A2 изоензими.

### Елиминиране

Ципрофлоксацин до голяма степен се екскретират в непроменен вид чрез бъбреците, както и в по-малка степен чрез фецеса. Серумният елиминационен полуживот при индивиди с нормална бъбречна функция е приблизително 4-7 часа.

| Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)    |                      |       |
|--|----------------------|-------|
|  | Перорално приложение |       |
|  | Урина                | фецес |
| Ципрофлоксацин                               | 44,7                 | 25,0  |
| Метаболити (M <sub>1</sub> -M <sub>4</sub> ) | 11,3                 | 7,5   |

Бъбречният клирънс е между 180-300 mL/kg/h, а общият клирънс е между 480-600 mL/kg/h. Ципрофлоксацин се подлага на гломерулна филтрация и тубулна секреция. Тежко нарушената бъбречна функция води до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

Извънбъбречния клирънс на ципрофлоксацин се дължи основно на активната транс-интестинална секреция и метаболизъм.

1% от дозата се екскретира чрез жлъчката. Ципрофлоксацин се намира в жлъчката във висока концентрация.

#### Педиатрични пациенти

Фармакокинетичните данни при педиатрични пациенти, са ограничени.

В едно проучване при деца  $C_{max}$  и AUC не зависят от възрастта (над една годишна възраст). Не е наблюдавано значително повишаване на  $C_{max}$  и AUC след многократно дозиране (10 mg/kg три пъти дневно).

При 10 деца с тежък сепсис  $C_{max}$  е била 6,1 mg/l (диапазона 4,6-8,3 mg/l) след 1-часова венозна инфузия на 10 mg/kg при деца на възраст по-малки от 1 година в сравнение с 7,2 mg/l (от 4,7 - 11,8 mg/l) за деца на възраст между 1 и 5 годишна възраст. AUC стойностите са били 17,4 mg\*h/L (диапазон 11,8-32,0 mg\*h/l) и 16,5 mg\*h/l (диапазон 11,0-23,8 mg\*h/l) в съответните възрастови групи.

Тези стойности са в границите, отчетени при възрастни в терапевтични дози. Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ на педиатрични пациенти с различни инфекции, предполагаемият среден полуживот при децата е приблизително 4-5 часа и бионаличността на пероралната суспензия варира от 50 до 80%.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особени рискове за хората на база на конвенционалните проучвания за токсичност, при еднократно прилагане, токсичност при многократно приложение, канцерогенен потенциал, или репродуктивна токсичност.

Подобно на редица други хинолони, ципрофлоксацин е фототоксичен при животни при клинично значими нива на експозиция. Данните за фотомутагенност / фотокарциногенност показват слаби фотомутагенни или фототуморогенни ефекти на ципрофлоксацин в опитите *in-vitro* и при животните. Този ефект е бил сравним с този на другите гиразни инхибитори.

#### Ставна поносимост:

Както се съобщава за другите гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при недоносени животни. Степента на увреждане на хрущяла варира в зависимост от възрастта, вида и дозата; уреждането може да се намали, чрез премахване на натоварването на ставите. Проучванията със зрели животни (плъхове, кучета) не дават доказателства за увреждане на хрущяла. В едно проучване при млади кучета гончета, ципрофлоксацин причинява тежки ставни промени в терапевтични дози, след две седмици на лечението, като те все още се наблюдават и след 5 месеца.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Сърцевина на таблетката:

Натриева кроскармелоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен,  
Микрокристална целулоза,  
Нишестен натриев гликолат (Тип А),  
Повидон К-25  
Магнезиев стеарат

#### Филмово покритие:

Хипромелоза  
Пропилен гликол



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

Талк  
Титанов диоксид (Е 171).

**6.2 Несъвместимости**  
Няма приложения.

**6.3 Срок на годност**  
5 години.

**6.4 Специални условия на съхранение**  
Да се съхранява под 30°C.

**6.5 Данни за опаковката**  
А1/PVC-PVDC блистери.

Ципринол 250 mg филмирани таблетки  
Кутия с 10 филмирани таблетки (1 блистер с 10 филмирани таблетки).

Ципринол 500 mg филмирани таблетки  
Кутия с 10 филмирани таблетки (1 блистер с 10 филмирани таблетки).

Ципринол 750 mg филмирани таблетки  
Кутия с 10 или 20 филмирани таблетки (1 или 2 блистера с 10 филмирани таблетки).

Не всички опаковки може да са на пазара.

**6.6 Специални предпазни мерки за употреба или унищожаване**

Няма специални изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Словения

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000504 за таблетките от 250 mg  
20000505 за таблетките от 500 mg  
20050184 за таблетките от 750 mg

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

25.08.2000 за таблетките от 250 mg и 500 mg  
30.03.2005 за таблетките от 750 mg

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21 януари 2009



|                                   |               |
|-----------------------------------|---------------|
| 1.3.1                             | Ciprofloxacin |
| SPC, Labeling and Package Leaflet | BG            |

