

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 5118, 05.06.09

35/28.04.09

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципринол 100 mg/10 ml концентрат за инфузионен разтвор
Ciprinol 100 mg/10 ml concentrate for solution for infusion 100 mg/10 ml

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 ml от концентрата за инфузионен разтвор (1 ампула) съдържа 100 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*) като ципрофлоксацинов лактат (*ciprofloxacin lactate*). 1 ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg ципрофлоксацин (*ciprofloxacin*) като ципрофлоксацинов лактат (*ciprofloxacin lactate*).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор: бистър, жълто-зелен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ципринол концентрат за инфузионен разтвор е показан 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 да започне лечението.

Лечението трябва да се съобрази с официалните препоръки 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
- Хроничено супуративно 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*

При 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 провери чувствителността от лабораторни тестове.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

- 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
- 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 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

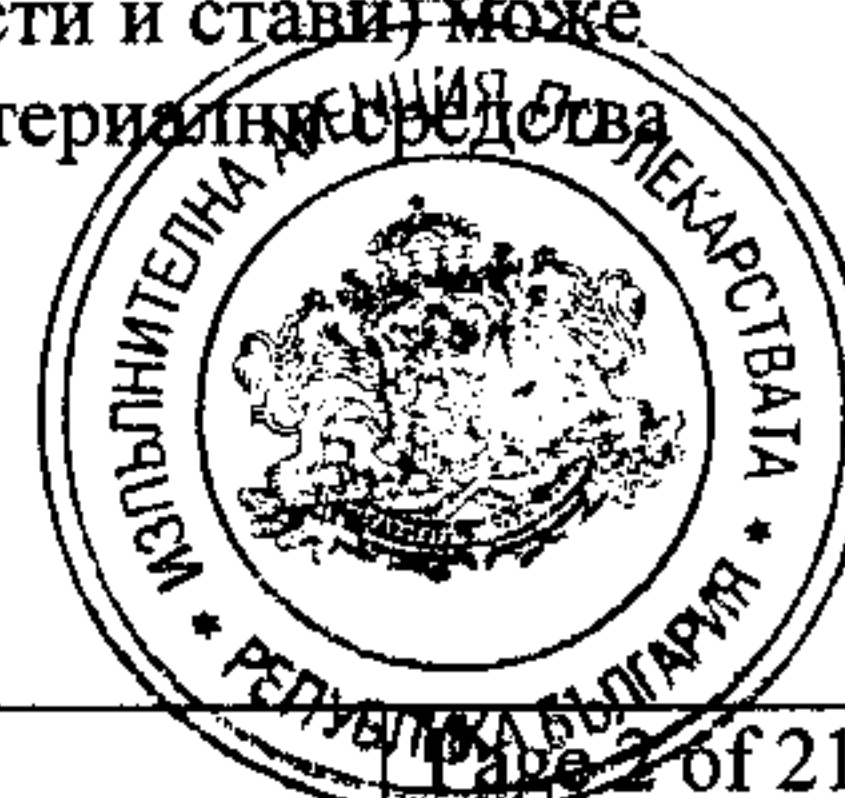
Дозата се определя от индикацията, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността към ципрофлоксацин на причинителя (ите) и от състоянието на бъбречната функция на пациента. При деца и юноши дозировката се определя на телесно тегло.

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

След първоначално интравенозно лечение, лечението може да премине към перорална терапия с таблетки, ако е клинично показано и след преценка на лекаря. IV лечение трябва да бъде последвано от перорално лечение колкото може по скоро. При тежки случаи, или ако пациентът не е в състояние да взема таблетки (например, пациенти на ентерално хранене), се препоръчва да се започне лечение с интравенозен ципрофлоксацин и се премине към перорално приложение когато е възможно.

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.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Възрастни

Показание		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечението (включваща преминаване към перорално лечение колкото е възможно по-скоро)
Инфекции на долните дихателни пътища		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горни дихателни пътища	Остра екзацербация на хроничен синусит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Хронично супуративно възпаление на средното ухо	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
	Злокачествен външен отит	400 mg три пъти дневно	28 дни до 3 месеца
Уринарни инфекции	Усложнен и неусложнен пиелонефрит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 21 дни, като може да бъде и по-продължително от 21 дни при някои специфични обстоятелства (като напр. абцеси)
	простатит	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	2 до 4 седмици (остро)
Инфекции на гениталния тракт	Орхиепидемит и възпаление на малкия таз	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	поне 14 дни
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	400 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	400 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария причинена	400 mg два пъти	3 дни

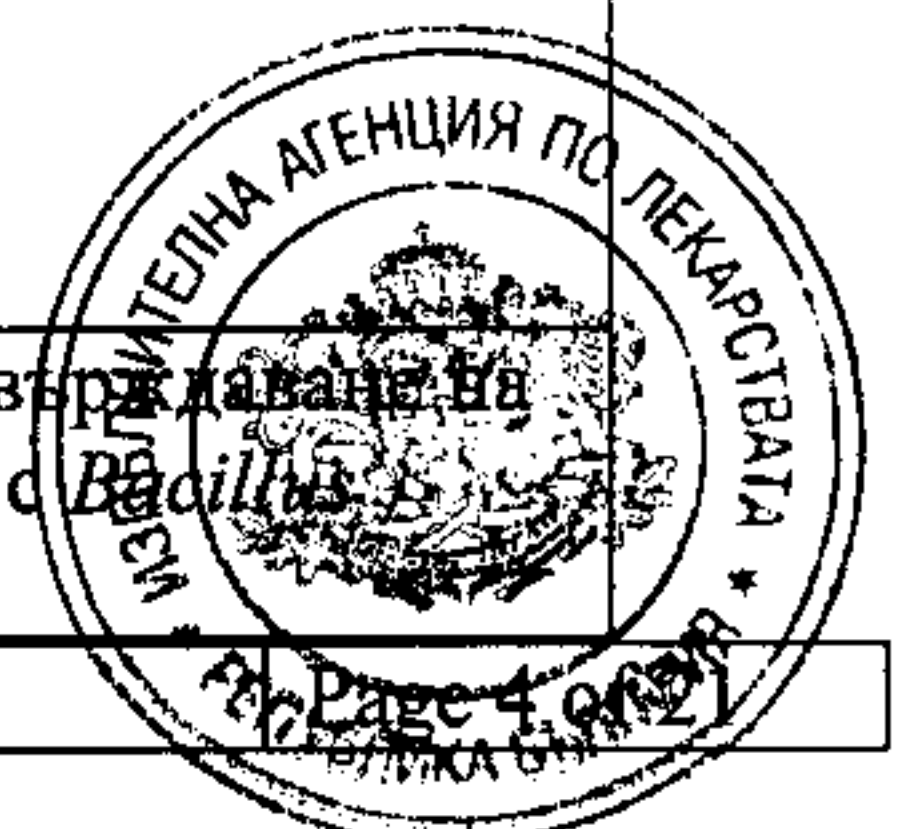


1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

	от <i>Vibrio cholerae</i>	дневно	
	Тифоидна треска	400 mg два пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции причинени от Грам-отрицателни бактерии	400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Максимум до 3 месеца
Лечение на инфекции и профилактика на инфекции при неутропенични пациенти – ципрофлоксацин трябва да се прилага в комбинация с подходящ(и) антибактериални средства съгласно официалните препоръки.		400 mg два пъти дневно до 400 mg три пъти дневно	Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията.
Инхалаторен антракс, профилактика след експозиция и последващо лечение за лица, които се нуждаят от парентерално лечение. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията.		400 mg два пъти дневно	60 дни от потвърждението 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	10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	10 до 14 дни
Усложнени уринарни инфекции и пиелонефрит	6 mg/kg три пъти дневно до 10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	10 до 21 дни
Инхалаторен антракс, профилактика след експозиция както и за пациенти, изискващи	10 mg/kg два пъти дневно до 15 mg/kg два пъти дневно като	60 дни от потвърждаването на експозицията с <i>Bacillus anthracis</i> .
SmPCPII003764/2	20.01.2009 – Updated: 29.01.2009	



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

парентерално лечение. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото може по-скоро след потвърждаване на експозицията.	максималната доза е 400 mg на прием.	
Други тежки инфекции	10 mg/kg три пъти дневно като максималната доза е 400 mg на прием.	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 [ml/min/1,73m ²]	Серумен креатинин [μmol/l]	Пероролна доза [mg]
> 60	<124	Виж обичайната дозировка.
30 – 60	124 – 168	200-400 mg на 12 часа
< 30	>169	200-400 mg на 24 часа
Пациенти на хемодиализа	>169	200-400 mg на 24 часа (след диализата)
Пациенти на перитонеална диализа	>169	200-400 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.

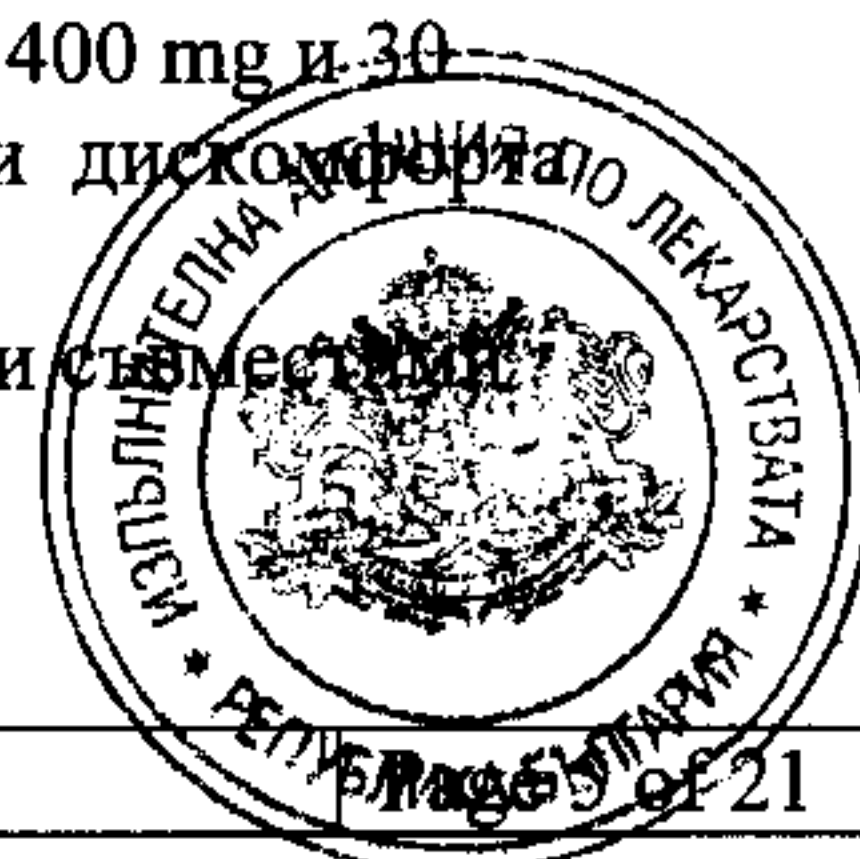
Начин на приложение

Ципринол трябва да бъде проверяван визуално преди употреба. Той не трябва да се използва, ако е мътен.

Ципрофлоксацин трябва да се прилага като интравенозна инфузия. При деца, инфузията е с продължителност 60 минути.

При възрастни пациенти, времето за инфузия е 60 минути за ципринол 400 mg и 30 минути за ципринол 200 mg. Бавната инфузия в голяма вена, ще намали дискомфорта на пациента и риска от дразнене на вените.

Концентратът за инфузионен разтвор се приготвя след смесване с други съществени инфузионни разтвори (вж. точка 6.2).



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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

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 възпаление на малкия таз, могат да бъдат причинени от флуорхинолон-резистентните *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с друго подходящо антибактериално средство, освен ако ципрофлоксацин-устойчивата *Neisseria gonorrhoeae* може да бъде изключена. Ако клиничното подобрение 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 антимикробни 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



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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

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 има предвид, 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

Използва се при други тежки инфекции, в съответствие с официалните препоръки или след внимателна оценка полза/риск, когато друго лечение не може да се приложи, след неуспех на конвенционалната терапия или 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 задължително трябва 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 бактериални 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



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 за тендинит (напр. болезнено подуване, възпаление), лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати. Трябва да се осигури покой за 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 да 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 психози могат да прогресират до поведение, свързано със самонараняване. 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 алкализирание на урината.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Хепатобилиарни нарушения

Случаи на чернодробна некроза и живото-заstrашаваща 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, могат да бъдат изолирани бактерии, които са резистентни към ципрофлоксацин, с или без клинично проявена суперинфекция. Възможно е да съществува 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 серумната концентрация на едновременно прилагани с него вещества, които метаболизират чрез този ензим (напр. теофилин, клозалин, 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).

Метотрексат

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

Изследвания

При изследване *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.

Реакции от страна на мястото на приложение

За реакции, на мястото на приложение са били докладвани при интравенозно приложение на ципрофлоксацин. Тези реакции са по-чести, ако инфузията се прилага за 30 минути или по-кратко време. Те могат да се проявят като местни кожни реакции, които изчезват скоро след приключване на инфузия. Последващо интравенозно приложение не е противопоказано, освен ако реакцията не се повтори или се влоши.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Ефекти на другите лекарства върху ципрофлоксацин:

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_{max} 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 това 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).

Други ксантинови производни

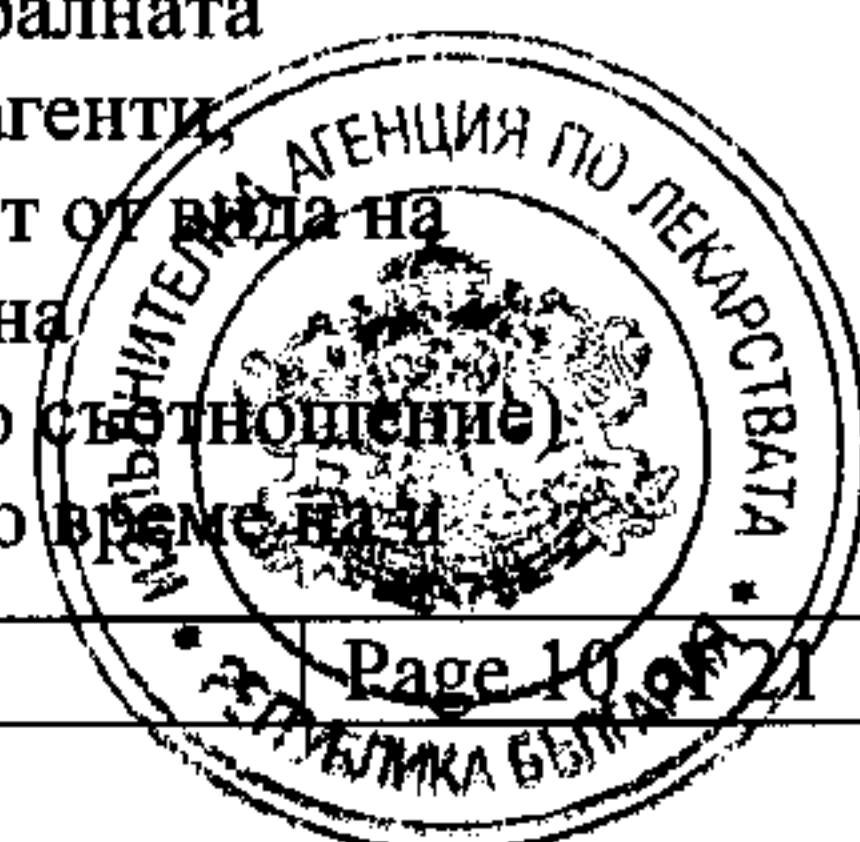
При едновременно приложение на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (окспентифилин) има съобщения за повишаване на серумните концентрации на тези ксантинови производни.

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



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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_{max} и AUC на ропинирол от 60% и 84%, съответно. Мониторинг на ропинирол-свързаните нежелани лекарствени реакции и корекция на дозата в зависимост от случая се препоръчва 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.

4.8 Нежелани реакции

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции (НЛР) са гадене и диария, повръщане, преходно повишаване на трансаминазите, обрив и реакции на мястото на прилагане на инфузиите.

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.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Класифициране по органични системи	чести ≥ 1/100 до < 1/10	нечести ≥ 1/1 000 до < 1/100	редки ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Много редки < 1/10 000	с неизвестна честота (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 Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (живото-застрашаваща) Потискане на костния мозък (живото-застрашаваща)	
Нарушения на имунната система			Алергични реакции Алергичен оток / ангиоедем	Анафилактични реакции Анафилактичен шок (живото-застрашаващ) (вж. точка 4.4) Реакции подобни на серумна болест	
Нарушения на метаболизма и храненето		Анорексия	Хиперглицемия		
Психични нарушения		Психомоторна хиперактивност / възбуда	Объркване и дезориентация Реакции на безпокойство Патологични сънища Депресия Халюцинации	Психични реакции (вж. точка 4.4)	
Нарушения на нервната система		Главоболие Замайване Нарушения на съня Вкусови нарушения	Пар- и дизестезия Хипоестезия Тремор припадъци (вж. раздел 4.4) Вертиго	Мигрена Нарушена координация Нарушена походка нарушения на обонятелния нерв Интракраниална	Периферна невропатия (вж. точка 4.4)

1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

				хипертония	
Зрителни нарушения			Зрителни нарушения	Зрителна деформация на цветовете	
Нарушения на ухото и лабиринта			Тинитус Загуба на слуха / Увреждане на слуха		
Сърдечни нарушения			Тахикардия		Камерна аритмия, QT удължаване, torsades de pointes*
Съдови нарушения			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея (включително астматично състояние)		
Гастроинтестинални нарушения	гадене диария	повръщане гастроинтестинални и коремни болки диспепсия метеоризъм		панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения		Повишаване на трансаминазите Повишаване на билирубин	Чернодробно увреждане Холестатична жълтеница хепатит	Чернодробна некроза (много рядко се развива до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	
Нарушения на кожата и подкожните тъкани		Обрив Пруритус Уртикария	Реакции на фоточувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Синдром на Stevens-Johnson (потенциално живото-застрашаващ) Токсична епидермална некролиза (потенциално живото-застрашаваща)	



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Нарушения на мускулно-скелетната система, костите и съединителната тъкан		Мускулноскелетна болка (напр. болка в крайниците, болка в гърба, болка в гърдите) Артралгия	Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и крампи	Мускулна слабост Тендовагинит руптура на сухожилието (предимно Ахилесово сухожилие) (вж. точка 4.4) Обостряне на симптоми на миастения гравис (вж. точка 4.4)	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Увреждане на бъбреците	Бъбречна недостатъчност Хематурия Кристалурия (вж. точка 4.4) Тубулоинтерстициален нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Треска	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишаване в кръвта на алкалната фосфатаза	Абнормни стойности на протромбин 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).

Следните нежелани реакции са с по-висока честота в категорията на подгрупите на пациентите, приемащи интравенозно или секвенциално (преминаване от интравенозно на перорално) лечение:

чести	повръщане, преходно повишаване на трансаминазите, обрив
нечести	тромбоцитопения, тромбоцитемия, обърканост и дезориентация, халюцинации, пар- и дизестезия, припадъци, световъртеж, визуални смущения, загуба на слух, тахикардия, вазодилатация, хипотония, преходно чернодробно увреждане, холестатичен иктер, бъбречна недостатъчност, оток



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

редки	панцитопения, костномозъчна депресия, анафилактичен шок, психотични реакции, мигрена, разстройство на обонятелния нерв, увреждане на слуха, васкулит, панкреатит, чернодробна некроза, петехии, разкосване на сухожилието.
--------------	--

Педиатрични пациенти

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

4.9 Предозиране

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 спешните случаи, се препоръчва да се следи бъбречната функция, включително и рН и киселинността на урината, ако е необходимо, 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_{max}) 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 постепенен процес на целево разположени мутации в ДНК гираза и топоизомераза IV. Естествената кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони като резултат е променлива. Единична мутация, не може да доведе до клинична



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

резистентност, но многобройни мутации обикновено водят до клинична резистентност към много или всички активни вещества, в рамките на класа.

Механизмите на резистентност, чрез непропускливост и/или засягащи ефлуксната помпа за активното вещество може да имат променлив ефект върху чувствителността към флуорхинолоните, която зависи от физикохимичните свойства на отделните активни вещества в рамките на класа и афинитета на транспортните системи към всяко активно вещество. Всички механизми на резистентност са наблюдавани при клинични изолати *in-vitro*. Механизмите на резистентност, които дезактивират другите антибиотици като инфилтрационни бариери (често при *Pseudomonas aeruginosa*) и ефлукс механизми 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
<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.</i>	S ≤ 1 mg/l	R > 1 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i> и <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 (ciprofloxacin) 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)

ОБИЧАЙНО ЧУВСТВИТЕЛНИ ВИДОВЕ

Аеробни Грам-положителни микроорганизми

SmPCPIL003764/2 | 20.01.2009 – Updated: 29.01.2009



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

<i>Bacillus anthracis</i> (1)	
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми	
<i>Aeromonas</i> spp.	
<i>Brucella</i> spp.	
<i>Citrobacter koseri</i>	
<i>Francisella tularensis</i>	
<i>Haemophilus ducreyi</i>	
<i>Haemophilus influenzae</i> *	
<i>Legionella</i> spp.	
<i>Moraxella catarrhalis</i> *	
<i>Neisseria meningitidis</i>	
<i>Pasteurella</i> spp.	
<i>Salmonella</i> spp.*	
<i>Shigella</i> spp.*	
<i>Vibrio</i> spp.	
<i>Yersinia pestis</i>	
Анаеробни микроорганизми	
<i>Mobiluncus</i>	
Други микроорганизми	
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)	
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)	
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)	
ВИДОВЕ, ЗА КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА БЪДЕ ПРОБЛЕМ	
Аеробни Грам-положителни микроорганизми	
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)	
<i>Staphylococcus</i> spp.* (2)	
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми	
<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> *	
Анаеробни микроорганизми	
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
SmPCPIL003764/2	20.01.2009 – Updated: 29.01.2009



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

ПРИСЪЩО РЕЗИСТЕНТНИ ОРГАНИЗМИ
Аеробни Грам-положителни микроорганизми <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаеробни микроорганизми <i>С изключение на посочените по-горе</i>
Други микроорганизми <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Клинична ефикасност е доказана за чувствителните изолати при одобрените клинични показания + Резистентност честота $\geq 50\%$ в една или повече държави-членки на ЕС (\$): Естествено умерена чувствителност при липса на придобитите механизъм на резистентност (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. Препоръчаната употреба при хора, се основава главно на <i>in-vitro</i> чувствителност и на експериментални данни с животни, заедно с ограничени данни при хората. Двумесечната продължителност на лечението при възрастни с перорален ципрофлоксацин се извърши в следните доза, 500 mg два пъти дневно и се считат за ефективни за предотвратяване на антраксна инфекция при човека. Лекуващите лекари трябва да направят справка националните или международните консенсусни документи по отношение на лечението на антракс. (2): Метицилин резистентни <i>S. aureus</i> много често показват кръстосана резистентност към флуорхинолоните. Степента на резистентност към метицилина е около 20 до 50% при всички видове стафилококи и обикновено е по-висока при вътреболнични изолати.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След интравенозна инфузия на ципрофлоксацин в края на инфузия се достигат средните максимални серумни концентрации. Фармакокинетика на ципрофлоксацин е линейна в дозовия обхват до 400 mg приложен интравенозно.

Сравнение на фармакокинетичните параметри при дозировъчен режим два пъти на ден и три пъти на ден показва, че няма данни за натрупване на лекарството - ципрофлоксацин и неговите метаболити.

60-минутна интравенозна инфузия на 200 mg ципрофлоксацин или перорално приложение на 250 mg ципрофлоксацин, като се прилага на всеки 12 часа, имат еквивалентна площ под кривата серумна концентрация/ време (AUC).



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

60-минутна интравенозна инфузия от 400 mg ципрофлоксацин на всеки 12 часа е биоеквивалентна на 500 mg перорална доза на всеки 12 часа по отношение на AUC.

400 mg интравенозна доза прилагана за 60 минути на всеки 12 часа води до C_{max} сходен с този, наблюдаван с 750 mg перорална доза.

60-минутна инфузия от 400 mg ципрофлоксацин на всеки 8 часа, е еквивалентна по отношение на AUC на перорална доза 750 mg 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 в 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* антимикробна 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.

Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)		
	Перорално приложение	
	Урина	Фецес
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболити (M ₁ -M ₄)	9,5	2,6

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 екскреция. Тежко нарушената бъбречна функция води до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.

Екстрареналния 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.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

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 на еднократна доза токсичност, 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 натонварването 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

Помощните вещества на концентрата за интравенозна инфузия са млечна киселина, натриев едетат, концентрирана солна киселина, вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Лекарството не трябва да се смесва с други лекарства, освен тези споменати в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина. Да се съхранява под 25°C.



1.3.1	Ciprofloxacin
SPC, Labeling and Package Leaflet	BG

Разтворът не трябва да се замразява.

6.5 Данни за опаковката

5 ампули по 10 ml от концентрата за инфузионен разтвор 100 mg/ml, кутия.

6.6 Специални предпазни мерки за употреба

Концентрата за интравенозна инфузия трябва да се разрежда непосредствено преди приложение. Най-малкото количество е 50 ml.

Ципринол концентрат за интравенозна инфузия е съвместим с физиологичен разтвор на сол, Рингеров разтвор, разтвор на Хартман (Рингеров лактат), 5% или 10% глюкозен разтвор, 10% разтвор на фруктоза и 5% глюкозен разтвор с 0,225% NaCl или 0,45% NaCl.

Ципринол не трябва да се смесва с инфузионни и инжекционни разтвори, които са физически и химически нестабилни при рН стойности от 3 до 4 (напр. пеницилин, хепарин). Ако пациентът се нуждае да получава и друго лекарство едновременно с ципрофлоксацин, това лекарство трябва винаги да се прилага отделно.

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

20000524

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

08.09.2000

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

21 януари 2009

