

**1. Търговско име на лекарствения продукт****CIPROX®****ЦИПРОКС®****2. Количествен и качествен състав**

ЦИПРОКС® разтвор за инфузия съдържа:

Опаковка с вместимост 50 ml: 100 mg Ciprofloxacin Ph.Eur. под формата на 127.2 mg Ciprofloxacin lactate.

Опаковка с вместимост 100 ml: 200 mg Ciprofloxacin Ph.Eur. под формата на 254.4 mg Ciprofloxacin lactate.

Опаковка с вместимост 200 ml: 400 mg Ciprofloxacin Ph.Eur. под формата на 508.8 mg Ciprofloxacin lactate.

**3. Лекарствена форма**

Разтвор за инфузия

**4. Клинични данни****4.1 Показания***При възрастни:*

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

Инфекции на:

- Дихателните пътища: ciprofloxacin не се използва като първи избор лекарствен продукт при пневмококови пневмонии, придобити в обществото. Използването на ciprofloxacin се препоръчва обаче при така наречените проблемни причинители (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *E.coli*, *Pseudomonas*, *Legionella* и *Staphylococcus*).
  - Инфекции на средното ухо, на параназалните синуси, по специално, ако те са причинени от Грам-отрицателни микроорганизми, включващи *Pseudomonas* или *Staphylococcus*. Поради това ciprofloxacin не е показан за лечение на остър бактериален фарингит.
  - На очите
  - На бъбреците и/или горния уринарен тракт
  - На половите органи, включително аднексит, гонорея и простатит  
Ciprofloxacin е неефективен срещу *Treponema pallidum*
  - На коремната кухина (например бактериални инфекции на стомашно-чревния тракт, на жлъчните пътища, при перитонит)
  - На кожата и меките тъкани
  - На кости и стави
- Сепсис:
- Инфекции или застрашаващ риск (профилактика) при пациенти с отслабена имунна система (например при пациенти на имunosупресивно лечение или с неутропения)
  - За селективно почистване на червата при имunosупресирани пациенти

*Деца и подрастващи:*За лечение на остра инфекция на кистична фиброза, причинена от *P.aeruginosa* при деца и младежи на възраст 5-17 години, ако не може да се използват по-ефективни парентерални възможности за лечение. Не се препоръчва употреба на ciprofloxacin при други индикации.При антракс: за незабавна терапия и за лечение на антракс след инхалиране на причинителите *Bacillus anthracis*.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към  
разрешение за употреба № 11-23322/13.06.06.

636 / 09.05.06 Мелч.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

Дозирането на ЦИПРОКС® разтвор за инфузия се определя от тежестта и типа на инфекцията, чувствителността на причинителя, както и възрастта, теглото и бъбречната функция на пациентите.

Дозировката при възрастни е 100-400 mg два пъти дневно. Продуктът може да бъде прилаган чрез директна инфузия или чрез краткотрайна инфузия на интервали от 30-60 минути. Дозата от 400 mg трябва да се прилага на интервал от 60 минути. Първоначалното интравенозно приложение може да бъде последвано от перорално.

**Възрастни:**

Препоръчват се следните дозови схеми при различните типове инфекции:

Табл. 1: Препоръчителни дозировки при възрастни

| Показание   | Дозировка i.v.<br>(mg ципрофлоксацин)  |
|---|--|
| <b>Лечение</b>  |  |
| Гонорея   | - екстрагенитална : 2 x 100 mg<br>- остра, некомплицирана:<br>единична доза 100 mg   |
| Инфекции на горните и долни пикочни пътища  | - остри, некомплицирани: 2 x 100 mg<br>- цистит (при жени преди менопауза):<br>единична доза 100 mg<br>- усложнени: 2 x 200 mg |
| Инфекции на горните и долни дихателни пътища (в зависимост от тежестта на заболяването и чувствителността на причинителя) | 2 x 200-400 mg дневно  |
| Кистозна фиброза при пациенти с псевдомоназна инфекция на долните дихателни пътища*                                       | 3 x 400 mg дневно  |
| Други инфекции 4.1  | 2 x 200-400 mg дневно  |
| Дихателен антракс   | - възрастни: 2 x 400 mg<br>- деца: 400 mg дневно (да не се надвишават)   |

\* Въпреки, че фармакокинетиката на ciprofloxacin не се променя при пациенти с кистозна фиброза, ниското им телесно тегло трябва да се има предвид при определяне на дозировката.

**Нарушена бъбречна функция**

Промени в дозировките не се налагат освен в случаите на пациенти с тежки бъбречни увреждания (серумен креатинин > 265  $\mu\text{mol/l}$  или креатининов клирънс < 20 ml/min). Ако се налага промяна, това може да се постигне чрез редуциране на половината на общата дневна доза, въпреки че най-сигурният метод за коригиране на дозата е чрез мониториране на серумните нива на лекарствения продукт.

При креатининов клирънс между 31 и 60 ml/min, респ. концентрация на креатинин в серума между 1.4 и 1.9 mg/100 ml максималната доза е 1000 mg ciprofloxacin дневно (разделени на две единични дози).

При креатининов клирънс 30 ml/min или серумна концентрация на креатинин 2 mg/100 ml максималната доза е 500 mg ciprofloxacin дневно (разделени на две единични дози).

**Нарушена чернодробна функция**

Не се налага корекция в дозировката.

**Пациенти в напреднала възраст**

Въпреки, че при по-възрастни пациенти се установяват по-високи серумни нива на ciprofloxacin, не се налагат промени в дозовия режим.

**Деца и подрастващи**

Както и при другите лекарствени продукти от този клас, ciprofloxacin предизвиква артропатия в големите носещи стави на незавършили своето развитие животни. Въпреки че наличните данни по отношение на безопасността на ciprofloxacin при пациенти под 18 години, повечето от които имат кистозна фиброза, не показват наличие на лекарствено-предизвикани увреждания на ставите или хрущялите, по принцип при тази популационна група приложението му е противопоказано (с изключение на показанията муковисцидоза и антракс).

Клиничните и фармакологични данни подкрепят употребата на ciprofloxacin при деца и подрастващи (на възраст от 5 до 17 години) с остра белодробна екзацербация, свързана с инфекция с *P. aeruginosa*, на кистозна фиброза при доза от 3 пъти дневно 10 mg/kg i.v. (максимална дневна доза от 1200 mg). Инфузията трябва да се прилага в продължение на 60 минути.

Би могла да се използва и секвенциална терапия в дозировка 3 пъти дневно по 10 mg/kg i.v. (максимална доза от 1200 mg), последвана от 2 пъти дневно по 20 mg/kg перорално (максимална доза от 1500 mg).

При инхалиране на причинителя на антракс, отношението полза/риск показва, че прилагането на ЦИПРОКС® на подрастващи в дозировка от 10 mg/kg два пъти дневно е оправдано. (Да не се надвишава максимална дневна доза от 400 mg).

За показания, различни от лечение на белодробна екзацербация на кистозна фиброза и инхалиране на причинителя на антракс, ЦИПРОКС® може да се прилага при подрастващи, когато е установено, че ползите превъзхождат потенциалните рискове. В тези случаи режимът на дозиране е 4-8 mg/kg i.v. два пъти дневно или 5-15 mg/kg два пъти на ден перорално, в зависимост от тежестта на заболяването.

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

#### Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от тежестта на инфекцията, терапевтичния отговор и микробиологичната находка. Обичайният период на лечение на остри инфекции е 5-7 дни.

В общия случай, остри и хронични инфекции (напр. остеомиелит и простатит), с причинител, чувствителен към ciprofloxacin, трябва да се лекуват най-малко три дни след като отзвучат симптомите на инфекцията. При остеомиелит максималната продължителност на лечението е два месеца.

Лечението продължава през целия период на неутропенията при пациенти с компрометирана имунна система.

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

За остра белодробна екзацербация на кистозна фиброза, свързана с инфекция с *P. aeruginosa* при пациенти на възраст от 5 до 17 години, продължителността на терапията е 10-14 дни.

Хламидийните инфекции трябва да бъдат лекувани минимум 10 дни.

При инхалиране на причинители на антракс, прилагането трябва да започне възможно най-скоро след потвърдена или предполагаема експозиция и трябва да продължи 60 дни.

#### **4.3 Противопоказания**

ЦИПРОКС® е противопоказан при пациенти, показали свръхчувствителност към ciprofloxacin или други антибактериални лекарствени продукти от групата на хинолоните.

Освен в случаите на екзацербация на кистозна фиброза, свързана с инфекция с *P. aeruginosa* (при пациенти на възраст от 5 до 17 години) и инхалиране на причинители на антракс, ciprofloxacin е противопоказан при деца и подрастващи, освен в случаите, когато ползите превъзхождат риска.

ЦИПРОКС® е противопоказан също така при бременност и кърмене.

#### 4.4 Специални предупреждения

ЦИПРОКС® трябва да се използва с внимание при епилептици и пациенти с предистория на нарушения в ЦНС и само в случай, че ползите от лечението превъзхождат риска от вероятни нежелани реакции от страна на централната нервна система. При някои пациенти се съобщава за поява на нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система след първо прилагане на ciprofloxacin. Лечението трябва да се прекрати, ако тези нежелани реакции, депресия или психози водят до автоагресивно поведение (виж раздел 4.8.).

В изолирани случаи отчасти след първата апликация настъпват реакции на свръхчувствителност (до анафилактоидни/анафилактични реакции). В тези случаи лечението се спира незабавно.

Съобщава се и за случаи на кристалурия, свързана с употребата на ciprofloxacin. Пациентите, лекувани с ЦИПРОКС® трябва да бъдат добре хидратирани и да се избягва повишаване на алкалността на урината.

Пациенти с дефект в активността на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназата или фамилна анамнеза за такъв дефект са предразположени към хемолитични реакции спрямо хинолони и по тази причина ciprofloxacin трябва да се прилага с внимание.

Възпаления и руптури на сухожилията биха могли да се наблюдават след употреба на хинолонови антибиотици. Такива реакции са наблюдавани най-често при възрастни пациенти и такива, лекувани едновременно с кортикостероиди. При първите симптоми на болка или възпаление, пациентите трябва да прекратят приема на лекарството и засегнатия крайник да се остави в покой.

При пациенти, приемащи широкоспектърни антибиотици съществува риск от псевдомембранозен колит. Този факт трябва да се има предвид при пациенти, страдащи от тежка, персистираща диария. При ЦИПРОКС® за този ефект се съобщава рядко. Ако се подозира наличие на псевдомембранозен колит, трябва да се спре лечението с ciprofloxacin и да се приложи подходяща терапия (напр. ванкомицин перорално).

Както и при другите хинолони, пациентите трябва да избягват продължителния престой на силна слънчева светлина или UV-лъчение по време на лечението.

При пациенти, приемащи ciprofloxacin могат да се получат абнормни резултати от лабораторните тестове, напр. повишени нива на алкална фосфатаза, повишени стойности на ензимите, показателни за чернодробна функция, напр. трансаминази, както и холестатичен иктер, особено при пациенти с чернодробни увреждания.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Наблюдават се повишени плазмени нива на теофилин при едновременното му прилагане с ciprofloxacin. Препоръчителна е редуция на дозировката на теофилин и мониториране на плазмените му нива. В случаите, когато такова мониториране не е възможно, употребата на ciprofloxacin трябва да се избягва при пациенти, лекувани с теофилин. Особено внимание се препоръчва при пациенти с конвулсивни нарушения.

Нивата на фенитоин могат да се променят, когато се прилага едновременно с ciprofloxacin.

При едновременно прилагане на ciprofloxacin и орални антикоагуланти се установява удължено протромбиново време.

Данните при животни показват, че комбинирането на високи дози хинолони с някои нестероидни противовъзпалителни лекарствени продукти (напр. фенбуфен, но не и ацетилсалицилова киселина), може да доведе до конвулсии.

Преходни повишения в серумните нива на креатинина са наблюдавани след едновременно прилагане на ЦИПРОКС® и циклоспорин. По тази причина се препоръчва мониторинг на серумния креатинин.

Едновременното прилагане на хинолони и glibenclamid може да потенцира хипогликемичните ефекти на glibenclamid.

Бъбречно-тубулният транспорт на methotrexat може да се инхибира от едновременното прилагане на ЦИПРОКС® и да доведе до повишени плазмени нива на methotrexat. Това повишава риска от methotrexat - свързани токсични реакции и по тази причина, пациентите, приемащи methotrexat трябва да бъдат подложени на стриктен мониторинг, когато се налага едновременната употреба с ciprofloxacin.

Probenesid оказва влияние върху бъбречното екскретиране на ciprofloxacin. Едновременното приложение води до повишение на серумните концентрации на ciprofloxacin.

Metoclopramid ускорява абсорбирането на ЦИПРОКС® (перорално), което води до скъсяване на времето до постигане на максимални концентрации в плазмата. Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на ciprofloxacin.

При едновременно прилагане на mexiletin и ciprofloxacin е възможно повишаване концентрацията на mexiletin.

Едновременното прилагане на ciprofloxacin и omeprazole намалява резорбирането на ciprofloxacin.

#### 4.6 Бременност и кърмене

При репродуктивните проучвания върху мишки, плъхове и зайци с орално и парентерално приложение на ciprofloxacin не е установена тератогенност, нарушен фертилитет или увреждания по време на пери- или постнаталното развитие. Въпреки това, ciprofloxacin, както и останалите хинолони предизвиква артрит при подрастващи животни и поради това употребата му по време на бременност не е препоръчителна. Проучванията показват, че ciprofloxacin се секретира в кърмата и прилагането му при кърмачки също не се препоръчва.

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

ЦИПРОКС® може да доведе до нарушаване на способността за шофиране и работа с машини, особено в комбинация с алкохол, при повишаване на дозата и смяна на терапията.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

ЦИПРОКС® обикновено се понася добре. Наблюдавани са следните нежелани лекарствени реакции:

| Система/Честота                                 | Нежелани лекарствени реакции   |
|---|--|
| <b>Честота <math>\geq 1\% &lt; 10\%</math></b>  |  |
| Храносмилателна система                         | Гадене, диария   |
| Кожа и кожни придатъци                          | Обрив  |
| <b>Честота <math>\geq 0.1\% &lt; 1\%</math></b> |  |
| Организмът като цяло                            | Коремна болка, монилиаза, астения, (чувство за обща слабост, умора)  |
| Стомашно-чревна система                         | Повишение на SGPT, повръщане, диспепсия, абнормни чернодробни показатели, повишена алкална фосфатаза, анорексия, метеоризъм, билирубинемия |
| Кръвна система                                  | Еозинофилия, левкопения, повишен креатинин и урея  |
| Мускулно-скелетна система                       | Артралгия  |
| Нервна система                                  | Главоболие, замаяване, безсъние, възбуденост, объркване  |
| Кожа и кожни придатъци                          | Сърбеж, макуло-папулозен обрив, уртикария  |
| Сензорни органи                                 | Промяна на вкуса   |

|  |   |
|--|---|
| <p><b>Честота <math>\geq 0.01\% &lt; 0.1\%</math></b><br/>         Организмът като цяло</p> <p>Сърдечно-съдова система</p> <p>Храносмилателна система</p> <p>Кръвна и лимфна система</p> <p>Свърхчувствителност</p> <p>Метаболитни нарушения</p> <p>Мускулно-скелетна система</p> <p>Нервна система</p> <p>Дихателна система</p> <p>Кожа и кожни придатъци</p> <p>Сензорни органи</p> <p>Пикочо-полова система</p> | <p>Болка, болка в крайниците, в гърба и гръдния кош</p> <p>Тахикардия, мигрена, синкоп, вазодилатация (топли вълни), хипотония</p> <p>Монилиаза (в устната кухина), жълтеница, холестатична жълтеница, псевдомембранозен колит</p> <p>Анемия, левкопения (гранулоцитопения), левкоцитоза, промени в стойностите на протромбина, тромбоцитопения, тромбоцитемия (тромбоцитоза)</p> <p>Алергични реакции, лекарствена треска, анафилактични (анафилактични реакции)</p> <p>Едем (периферен, васкуларен, лице), хипергликемия</p> <p>Миалгия, ставни нарушения (ставни отоци)</p> <p>Халюцинации, изпотяване, парестезия, (периферна паралгезия), тревожност, абнормни сънища (кошмари), депресия, тремор, гърчове, хиперестезия</p> <p>Диспнея, оток на ларинкса</p> <p>Реакции на фоточувствителност</p> <p>Тинитус, преходна глухота (особено за високите честоти), абнормно зрение, зрителни нарушения-диплопия, хроматопсия), промени във вкуса, загуба на вкус</p> <p>Остра бъбречна недостатъчност, абнормна бъбречна функция, вагинална монилиаза, хематурия, кристалурия, интерстициален нефрит</p> |
| <p><b>Честота <math>&lt; 0.01\%</math></b><br/>         Сърдечно-съдова система</p> <p>Храносмилателна система</p> <p>Кръвна система</p> <p>Свърхчувствителност</p> <p>Метаболитни нарушения и разстройства на храненето</p> <p>Мускулно-скелетна система</p> <p>Нервна система</p> <p>Кожа</p>  | <p>Васкулит (петехии, хеморагични були, папули, формиране на крусти)</p> <p>Монилиаза (стомашно-чревна), хепатит</p> <p>Хемолитична анемия</p> <p>Шок (анафилактичен, животозастрашаващ), пруритус, обрив</p> <p>Повишена амилаза, повишена липаза</p> <p>Миастения</p> <p>Гърчове от типа grand mal, нестабилна походка</p> <p>петехия, еритема мултиформе, еритема нодозум</p>  |

**Най-честите НЛР , въз основа на спонтанни съобщения по честота и системи**

| Система/Честота   | Нежелани лекарствени реакции             |
|---|--|
| <p><b>Честота <math>&lt; 0.01\%</math></b><br/>           Храносмилателна система</p> | <p>Чернодробна некроза (много рядко)</p> |

|                           |  |
|---------------------------|--|
| Кръвна система            | прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност), животозастрашаващ псевдомембранозен колит с възможен фатален изход, панкреатит |
| Свръхчувствителност       | Петехии, агранулоцитоза, панцитопения (животозастрашаваща), потискане на костен мозък (животозастрашаващо)                                     |
| Мускулно-скелетна система | Реакции, подобни на серумна болест   |
| Нервна система            | Тендинит (предимно на ахиловото сухожилие), частична или пълна руптура на сухожилие (предимно ахилесово сухожилие)                             |
| Кожа и кожни придатъци    | Екзацербация на симптомите на миастиения гравис, психоза, интракраниална хипертония, атаксия, хиперестезия, хипертония, треперене              |
| Сензорни органи           | Синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза (синдром на Lyell)   |
| Локални реакции           | Паросмия, аносмия<br>Флебит, реакции на инжекционното място  |

#### 4.9 Предозиране

Наличната информация е ограничена, но при два случая на поглъщане на над 18 g ciprofloxacin, се е наблюдавала обратима чернодробна токсичност. По тази причина освен рутинните спешни мерки се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включително рН и ацидитет на урината, за да се предотврати настъпването на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. В случай на бъбречна недостатъчност, имаща като резултат продължителна олигурия, трябва да бъде проведена диализа.

Серумните нива на ciprofloxacin се редуцират чрез диализа.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

АТС Код: J01 MA 02

Ciprofloxacin е синтетично 4-хинолоново производно с бактерицидна активност. Механизмът на действие е чрез инхибиране на бактериалната ДНК-гираза и топоизомераза IV, което води до нарушаване на функцията на ДНК. Ciprofloxacin е с висока активност към голям брой Грам-отрицателни микроорганизми включително *Pseudomonas aeruginosa*. Неговото действие обхваща и Грам-положителни патогени, например стафилококи и стрептококи, анаеробните бактерии по принцип са по-малко чувствителни.

Чувствителни са патогени от следните видове: *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus* (чувствителност към Methicillin), *Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae* (включително резистентни щамове към  $\beta$ -лактам), *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Serratia liquefaciens*, *Shigella* spp., *Vibrio* spp., *Yersinia enterocolitica*.

Причинители със средна чувствителност са: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, стрептококи Viridans, *Alcaligenes* spp., *Flavobacterium meningosepticum*, *Serratia marcescens*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus* spp., *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia* spp., *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Бактерицидните криви показват бърз бактерициден ефект срещу чувствителни микроорганизми и често се установява, че минималните бактерицидни концентрации са в

границите на минималните инхибиторни концентрации. Ciprofloxacin не проявява активност към *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus* (резистентни към Methicillin), *Nocardia asteroides*, *Bacteroides*.

**Граници**

S ≤ 1 µg/ml, R ≥ 4 µg/ml

**Чувствителност**

Резистентността може да варира в зависимост от географското местоположение и времето за определени бактериални видове. Желателно е да се разполага с информация относно локалната резистентност, особено за лечение на тежки инфекции. Тази информация дава само приблизителна насока за вероятността микроорганизмите да са чувствителни към ciprofloxacin.

**Микроорганизъм****Честота на резистентност:****Чувствителност:****Грам-положителни бактерии**

|  |          |
|--|----------|
| <i>Corynebacterium diphtheriae</i>                   | 0%       |
| <i>Corynebacterium spp.</i>                          | -        |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин резистентни) | 0 - 14%  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин резистентни) | 48 - 90% |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>                      | 0-17%    |
| <i>Bacillus anthracis</i>                            | -        |

**Грам-отрицателни бактерии**

|   |          |
|---|----------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                          | 6 - 93%  |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                               | 14 - 70% |
| <i>Aeromonas hydrophila</i>                             | 0%       |
| <i>Aeromonas spp.</i>                                   | -        |
| <i>Bordetella pertussis</i>                             | 0%       |
| <i>Brucella melitensis</i>                              | 0%       |
| <i>Campylobacter jejuni/coli</i>                        | 0 - 82%  |
| <i>Campylobacter spp.</i>                               | 0%       |
| <i>Citrobacter freundii</i>                             | 0 - 4%   |
| <i>Citrobacter spp.</i>                                 | 0%       |
| <i>Edwardsiella tarda</i>                               | 0%       |
| <i>Enterobacter aerogenes</i>                           | 0%       |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                             | 0 - 3%   |
| <i>Enterobacter spp.</i>                                | 3 - 13%  |
| <i>Escherichia coli</i>                                 | 2 - 7%   |
| <i>Escherichia coli</i> , EHEC and EPEC                 | -        |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                           | 0 - 1%   |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (β-лактамазо отрицателни) | 0%       |
| <i>Haemophilus influenzae</i> (β-лактамазо положителни) | 0%       |
| <i>Haemophilus parainfluenzae</i>                       | 0%       |
| <i>Hafnia alvei</i>                                     | 0%       |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                               | 0%       |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                            | 2 - 5.8% |
| <i>Klebsiella spp.</i>                                  | 2 - 21%  |
| <i>Legionella pneumophila</i>                           | 0%       |
| <i>Legionella spp.</i>                                  | 0%       |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>                            | 0%       |
| <i>Morganella morganii</i>                              | 1 - 2%   |



|   |          |
|---|----------|
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                  | 0%       |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , $\beta$ -лактамаза             | 0%       |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , $\beta$ -лактамазо положителни | 0%       |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                 | 0%       |
| <i>Neisseria meningitidis</i> , $\beta$ -актамазо отрицателни | 0%       |
| <i>Plesiomonas shigelloides</i>                               | 0%       |
| <i>Proteus mirabilis</i>                                      | 0 – 10%  |
| <i>Proteus vulgaris</i>                                       | 4%       |
| <i>Providencia rettgeri</i>                                   | -        |
| <i>Providencia</i> spp.                                       | 4%       |
| <i>Providencia stuartii</i>                                   | -        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                 | 1 – 28%  |
| <i>Salmonella</i> spp.  | 0%       |
| <i>Salmonella typhi</i>                                       | 0 – 2%   |
| <i>Serratia liquefaciens</i>                                  | -        |
| <i>Serratia marcescens</i>                                    | 23%      |
| <i>Serratia</i> spp.  | 0 – 21%  |
| <i>Shigella</i> spp.  | 0%       |
| <i>Vibrio cholerae</i>  | 0%       |
| <i>Vibrio parahaemolyticus</i>                                | 0%       |
| <i>Vibrio</i> spp.  | 0%       |
| <i>Yersinia enterocolitica</i>                                | 0%       |
| <i>Chlamydia</i> spp.   | -        |
| <i>Helicobacter pylori</i>                                    | -        |
| <i>Mycobacterium fortuitum</i>                                | 0%       |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>                             | 0%       |
| <b>Анаероби</b>   |          |
| <i>Bacteroides ureolyticus</i>                                | 0%       |
| <i>Clostridium perfringens</i>                                | -        |
| <i>Peptococcus</i> spp.                                       | 0%       |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.                                | -        |
| <i>Peptostreptococcus magnus</i>                              | 0%       |
| <i>Veillonella parvula</i>                                    | 0%       |
| Other pathogens   |          |
| <i>Mycoplasma hominis</i>                                     | 16%      |
| <b>Междинни</b>   |          |
| <b>Грам-положителни аероби</b>                                |          |
| <i>Enterococci</i>  | 5%       |
| <i>Enterococcus faecalis</i>                                  | 9 – 34%  |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> , метицилин чувствителни    | 10 – 16% |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> , метицилин резистентни     | 26 – 56% |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i>                            | -        |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> метицилин чувствителни     | 8%       |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> , метицилин резистентни    | 73%      |
| <i>Streptococcus anginosus</i>                                | 9%       |
| <i>Streptococcus bovis</i>                                    | -        |
| <i>Streptococcus milleri</i>                                  | 5%       |

|   |         |
|---|---------|
| <i>Streptococcus mitis</i>  | -       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , пеницилин чувствителни                                | 0 – 1%  |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , междинна чувствителност към пеницилин                 | -       |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , междинна чувствителност и резистентност към пеницилин | 2.8%    |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> , пеницилин резистентни                                 | -       |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   | 0 – 28% |
| <i>Streptococcus, viridans group</i>  | -       |
| <i>Streptococcus viridans</i> , пеницилин чувствителни                                  | -       |
| <i>Streptococcus viridans</i> , пеницилин резистентни                                   | -       |
| <i>Streptococcus, β-haemolytic groups A, C, and G</i>                                   | 0%      |
| Gram-negative aerobes   |         |
| <i>Alcaligenes spp.</i>   | -       |
| <i>Listeria monocytogenes</i>   | 0%      |
| <i>Listeria spp.</i>  | 0%      |
| <b>Анаероби</b>   |         |
| <i>Fusobacterium spp.</i>   | -       |
| <i>Gardnerella vaginalis</i>  | 0%      |
| <i>Prevotella spp.</i>  | -       |
| <b>Други патогени</b>   |         |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>   | 11%     |
| <b>Резистентни</b>  |         |
| <b>Грам-положителни аероби</b>  |         |
| <i>Enterococcus faecium</i>   | -       |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>   | 94%     |
| <i>Streptococcus sanguis</i>  | -       |
| <b>Грам-отрицателни аероби</b>  |         |
| <i>Flavobacterium meningosepticum</i>   | -       |
| <i>Nocardia asteroides</i>  | -       |
| <b>Анаероби</b>   |         |
| <i>Bacteroides fragilis</i>   | -       |
| <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>   | -       |
| <i>Clostridium difficile</i>  | -       |

Плазмид-медираната резистентност не е честа причина за резистентност към ciprofloxacin. Средната честота на развитие на мутационна резистентност е ниска ( $10^{-9}$  -  $10^{-7}$ ). Кръстосана резистентност към пеницилини, цефалоспорини, аминогликозиди и тетрациклини не се наблюдава и организмите, резистентни към тези антибиотици в общия случай са чувствителни към ciprofloxacin. Ciprofloxacin е подходящ за комбинирана употреба с тези антибиотици, тъй като в повечето случаи се наблюдава адитивен ефект. Възможни са следните комбинации:

Псевдомонас: Azlocillin, Ceftazidim

Стрептококи: Mezlocillin, Azlocillin, други β-лактамни антибиотици

Стафилококи: β-лактамни антибиотици, по-специално Isoxazolpenicilline, Vancomycin

Анаероби: Metronidazol, Clindamycin

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбирането на перорално приетите таблетки от ciprofloxacin 250 mg, 500 mg и 750 mg е бързо, осъществява се главно от тънките черва, а времето за полуживот е 2-15 минути. Плазмените нива са дозозависими и пикови концентрации се достигат 0,5 – 2,0 часа след перорално дозиране. Стойностите на кривата време–концентрация също се повишават пропорционално на приетата доза след прилагане на единични или повтарящи се перорални (таблетки) или интравенозни дозировки. Фармакокинетичния профил на интравенозно приложение ciprofloxacin има линеен характер в дозовия интервал (100 mg – 400 mg). Средните нива на максимална плазмена концентрация се достигат в края на периода на инфузия – съответно за дози от 100 и 200 mg – 30 минути, а за 400 mg – 60 минути. Установените плазмени нива през този период са съответно 1.8 mg/l, 3.4 mg/l и 3.9 mg/l. Абсолютната бионаличност е в границите на 52-83%, а ciprofloxacin се подлага в малка степен на first-pass метаболизъм в черния дроб.

Ciprofloxacin се характеризира със значителен обем на разпределение в тъканите, а обемът на разпределение като цяло е висок, но показва по-ниски стойности при възрастни. Степента на свързване с протеините е ниска, 20-30%. В плазмата ciprofloxacin се среща главно като нейонизирана форма.

Само 10-20% от единичната перорална или интравенозна доза се елиминира под формата на метаболити, които проявяват по-ниска активност в сравнение със самото лекарство. Установени са 4 различни активни метаболита, които проявяват антимикробна активност – дезетиленципрофлоксацин (M1), сулфоципрофлоксацин (M2), оксаципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (M4). M2 и M3 поотделно съставляват около една трета от метаболизираното вещество, а M1 се открива в много малки количества (<0.1% от дозата). M1-M3 имат антимикробна активност, сходна с налидиксовата киселина, а M4 се открива в най-малки количества и активността му е подобна на норфлоксацин.

Елиминирането на ciprofloxacin и метаболитите му става бързо и предимно през бъбреците. След прием на единична перорална или интравенозна доза ciprofloxacin, съответно 55% и 75% се елиминират през бъбреците, а 39% и 14% чрез изпражненията в рамките на 5 дни. Бъбречното елиминиране се осъществява основно по време на първите 12 часа след приема и нивата на бъбречния клирънс говорят за активна тубулна секреция в допълнение на нормалната гломерулна филтрация. Бъбречният клирънс е между 0,18-0,3 l/h.kg, а общият телесен клирънс е между 0.48-0.60 l/h.kg. Процесът на елиминиране след въвеждане на последователни дози на 12-часови интервали следва линейна кинетика. Не е установено допълнително натрупване след достигане на равновесие в процеса на разпределение (4-5 пъти времето на полуживот). Елиминационният полуживот на непроменения ciprofloxacin в рамките на 24-48 часа след приемане на дозата е 3,1–5,1 часа. Тотален клирънс от приблизително 35 l/h е установен след интравенозно приложение.

Някои проучвания с ciprofloxacin при пациенти със сериозно увредена бъбречна функция (стойности на серумния креатинин > 265 µmol/l или креатининов клирънс < 20 ml/min) показват или удвояване на елиминационния полуживот или флукуации в сравнение със здрави доброволци, докато други проучвания не показват значими корелации между елиминационния полуживот и креатининовия клирънс. Въпреки това при пациенти с увредена бъбречна функция е препоръчително редуциране на общата дневна доза на половина, макар че най-достоверна основа за определяне на дозировката предоставят данните от мониторирането на плазмените нива на ciprofloxacin.

Резултатите от фармакокинетичните проучвания при педиатрични пациенти с кистозна фиброза показват, че дозировки от по 20 mg/kg два пъти дневно, перорално или 10 mg/kg i.v. по три пъти на ден са препоръчителни, за достигане на профил на отношението плазмена концентрация/време, сравними с тези, които се постигат при възрастни със съответните препоръчителни дозови режими.

*Инхалиране на причинители на антракс:* Серумните концентрации на ciprofloxacin, постигнати при възрастни, служат като отправна точка за предсказване на терапевтичната полза и дават основата за препоръчителните дози.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

След подробни токсикологични проучвания върху пероралното и интравенозно приложение на ciprofloxacin, само две находки биха могли да се считат за значими при човека. Кристалурия е установена при тези животински видове, при които урината нормално е алкална. Не са установени бъбречни увреждания без наличие на кристалурия. Този ефект се разглежда като вторична възпалителна реакция тип “чуждо тяло” – преципитат на кристален комплекс от ciprofloxacin, магнезий и протеини в дисталния бъбречен тубул. Този факт не е проблем при човека, тъй като урината нормално има кисел характер. Въпреки това, за да се избегне появата на кристалурия, пациентът трябва да е добре хидратиран и да се избягва достигането на твърде алкални стойности на урината.

Както и при другите хинолони, по време на проучванията на кумулативната токсичност е установено, че ciprofloxacin предизвиква увреждания в големите носещи стави при млади пльхове и кучета. Този ефект се установява в по-голяма степен при кучета. Въпреки че анализът на наличната информация по отношение на безопасността при педиатрични пациенти не съдържа данни за лекарствено предизвикани увреждания на хрущялната и ставна тъкан, прилагането на ciprofloxacin при деца и подрастващи принципно не се препоръчва (с изключение на случаите на цистична фиброза), освен ако ползите не превъзхождат риска. В допълнение, поради потенциалния риск от артропатия, употребата на ciprofloxacin по време на бременност и лактация също не е препоръчителна.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Lactic Acid Ph.Eur. (0.01%), Sodium Chloride Ph.Eur. (900 mg/100 ml еквивалентен на 154 mmol sodium/l), концентрирана Hydrochloric Acid Ph.Eur. и Water for Injections Ph.Eur..

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Ciprofloxacin (под формата на лактат) разтвор за инфузия е несъвместим с инжекционни разтвори (пеницилини, разтвори на хепарин), които проявяват химична или физична нестабилност при рН в границите 3,9-4,5. Освен в случаите, когато съвместимостта е доказана, разтворът за инфузия трябва да се прилага отделно (за съвместимите разтвори за инфузия виж. Раздел 6.6.).

### 6.3 Срок на годност

За всички опаковки (50 ml, 100 ml, 200 ml), срокът на годност е три години.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина!

Тъй като ciprofloxacin (като лактат) разтвор за инфузия е чувствителен към светлина, флаконите трябва винаги да се съхраняват във външната картонена опаковка. Не са необходими допълнителни мерки по време на нормалния 30-60 минутен инфузионен период.

Да се съхранява под 25°C!

Да не се замразява!

Ако лекарственият продукт по невнимание се замрази, могат да се образуват кристали. Не прилагайте лекарството, ако има кристали. При стайна температура тези кристали се разтварят отново и не повлияват качеството на продукта.

### 6.5 Опаковка

Силиконизирани бутилки за инфузия с вместимост 50 ml, 100 ml или 200 ml, от безцветно стъкло USP Тип II със сива запушалка от хлоробутилова гума с тефлоново покритие, съдържащи ciprofloxacin разтвор за инфузия (като лактат), опаковани в картонена кутия.

### 6.6 Препоръки при употреба

Ciprofloxacin разтвор за инфузия (като лактат) се прилага като директна инфузия за период от време 30-60 минути. Дозировките от 400 mg/200 ml трябва да се прилагат за период от 60 минути. Лекарственият продукт не бива да се смесва с други лекарства, които проявяват химична или физична нестабилност при рН от 3,9 до 4,5 (рН стойност на разтвора на ципрофлоксацин (виж раздел 6.2).

Установено е, че ciprofloxacin разтвор за инфузия (като лактат) е съвместим с Рингер, 0,9% разтвор на натриев хлорид, 5% и 10% разтвори на глюкоза, глюкозно-солеви и 10% разтвори на фруктоза. Ако изрично не е доказана съвместимостта, инфузионните разтвори трябва да се прилагат поотделно.

Всяко неизползвано количество от лекарствения продукт трябва да се унищожи по подходящ начин след употреба.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

**CLARIS LIFESCIENCES LIMITED**

Chacharwadi – Vasana, Ahmedabad - 382213, GUJARAT STATE  
INDIA

**8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ**

**9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

**10. Дата на последната редакция на текста**

02.03.2005 г.