# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципрофлоксацин Ауробиндо 250 mg филмирани таблетки

Ципрофлоксацин Ауробиндо 500 mg филмирани таблетки

Ципрофлоксацин Ауробиндо 750 mg филмирани таблетки

Ciprofloxacin Aurobindo 250 mg film-coated tablets

Ciprofloxacin Aurobindo 500 mg film-coated tablets

Ciprofloxacin Aurobindo 750 mg film-coated tablets

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg ципрофлоксацин (като хидрохлорид).

Всяка филмирана таблетка съдържа 500 mg ципрофлоксацин (като хидрохлорид).

Всяка филмирана таблетка съдържа 750 mg ципрофлоксацин (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Ципрофлоксацин Ауробиндо 250 mg филмирани таблетки

бели до почти бели с кръгла форма (диаметър 11,1 mm) филмирани таблетки с делителна черта едната страна и вдлъбнато релефно изображение F и 23 с делителна черта между тях от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Ципрофлоксацин Ауробиндо 500 mg филмирани таблетки

бели до почти бели с форма на капсула филмирани таблетки с делителна черта едната страна и вдлъбнато релефно изображение F22 от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на две равни дози.

Размерът е 18,2 mm х 8,1 mm.

Ципрофлоксацин Ауробиндо 750 mg филмирани таблетки

бели до почти бели с форма на капсула филмирани таблетки с вдлъбнато релефно изображение

С едната страна и 93 от другата страна.

Размерът е 22,3 mm х 8,2 mm.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Ципрофлоксацин Ауробиндо 250 mg филмирани таблетки са предназначени за лечение на следните инфекции (вж. точки 4.4 и 5.1). Преди започване на лечението трябва да се обърне специално внимание на наличната информация за резистентност към ципрофлоксацин.

Трябва да се има предвид официалното ръководство за подходящо използване наантибактериални средства.

*Възрастни*

* Инфекции на долните дихателни пътища с Грам-отрицателни бактерии
* обостряне на хронична обструктивна белодробна болест
* бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза или при бронхиектазии
* пневмония
* Хронично супуративно възпаление на средното ухо
* Остра екзацербация на хроничен синуит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
* Инфекции на пикочните пътища
* Инфекции на гениталния тракт
* гонококов уретрит и цервицит, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин Neisseria gonorrhocae
* орхиепидидимит, включително случаи, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин Neisseria gonorrhoeae
* тазова възпалителна болест, включително случаи, причинени от чувствителна към ципрофлоксацин Neisseria gonorrhoeae.
* Инфекции на стомашно-чревния тракт (т.н. диария на пътешествениците)
* Интраабдоминални инфекции
* Инфекции на кожата и меките тъкани, причинени от Грам-отрицателни бактерии
* Малигнен външен отит
* Инфекции на костите и ставите
* Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от Neisseria meningitides
* Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)

Ципрофлоксацин може да бъде използван при лечението на неутропения пациенти с повишена температура, когато се предполага че предполага е бактериална инфекция.

Деца и юноши

* Бронхо-пулмонални инфекции при кистозна фиброза, причинени от *Pseudomonas aeruginosa*
* Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит
* Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)

Ципрофлоксацин може да се използва за лечение на тежки инфекции при деца и юноши, когато това се счита, че това е необходимо.

Лечението трябва да бъде започнато само от лекари с опит в лечението на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши (вж. точки 4.4 и 5.1).

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### Дозировка

Дозировката се определя от показанията, тежестта и мястото на инфекцията, чувствителността на причинителя към ципрофлоксацин, бъбречната функция на пациента и телесното тегло при деца и юноши.

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

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

Лечението на някои инфекции (напр. възпалително заболяване на тазовите органи, интраабдоминални инфекции, инфекции при неутропенични пациенти и инфекции на костите и ставите) може да изисква едновременно прилагане на други подходящи антибактериални средства в зависимост от съответните патогени.

Възрастни

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Показания** | | **Дневна доза в mg** | **Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално 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 горните дихателни пътища | Остро обостряне на хроничен синуит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни |
| Хронично супуративно възпаление на средното ухо | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 7 до 14 дни |
| Малигнен външен отит (в зависимост от  тежестта) | 750 mg два пъти дневно | 28 дни до 3 месеца |
| Инфекции на пикочните пътища (вж.точка 4.4) | Неусложнен цистит | 250 mg два пъти дневно до 500 mg два пъти дневно | 3 дни |
| При жени в пременопауза може да се използва 500 mg еднократна доза | |
| Усложнен цистит, неусложнен пиелонефрит | 500 mg два пъти дневно | 7 дни |
| Усложнен пиелонефрит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | минимум 10 дни, може да бъде продължено до повече от 21 дни в определени случаи (напр. абсцеси) |
| Простатит | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | 2 до 4 седмици (остър) до 4 до 6 седмици (хроничен) |
| Инфекции на гениталния тракт | Гонококов уретрит и цервицит | 500 mg като еднократна доза | 1 ден (еднократна доза) |
| Орхиепидидимит и възпалителни заболявалия на тазовите органи | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | най-малко 14 дни |
| Инфекции на стомашно- | Диария, причинена от бактерии, вкл.  Shigella spp. различни от Shigella dysenteria тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците | 500 mg два пъти дневно | 1 ден |
| Диария, причинена от Shigella dysenteriae тип 1 | 500 mg два пъти дневно | 5 дни |
| Диария, причинена от  Vibrio cholerae | 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 3 месеца |
| неутропенична пациенти с повишена температура, когато се предполага че причината е бактериална инфекия.  Ципрофлоксацин трябва да се комбинира с други подходящи антибактериални средства в съответствие с официалното ръководство. | | 500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно | Лечението трябва да продължи през целия период на неутропенията |
| Профилактика на инвазивни инфекции с Neisseria meningitidis | | 500 mg като еднократна доза | 1 ден (еднократна доза) |
| Инхалаторен антракс - за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано. Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт. | | 500 mg два пъти дневно | 60 дена след потвърждаване на експозиция на Bacillus anthracis |

Педиатрична популация

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Показания** | **Дневна доза в mg** | **Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с цип рофлоксацин)** |
| Кистозна фиброза | 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза. | 10 до 14 дни |
| Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит | 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза. | 10 до 21 дни |
| Инхалаторен антракс - за вторична профилактика след експозиция, както и за лечение на лица, които могат да се лекуват чрез перорално приложение, когато е клинично показано.  Прилагането на лекарството трябва да започне колкото е възможно по-скоро след подозиран или потвърден контакт. | 10 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до 15 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 500 mg на доза. | 60 дена след потвърждаване на експозиция на Bacillus anthracis. |
|  |  |  |

Гериатрични пациенти

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

Пациентите с бъбречно и чернодробно увреждане

Препоръчителни начални и поддържащи дози при пациенти с нарушена бъбречна функция:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Креатннинов клирънс [mL/min/ 1,73m2]** | **Серумен креатиннн [pmol/L]** | **Перорална доза [mg]** |
| >60 | < 124 | Вижте обичайните дози. |
| 30-60 | 124 до 168 | 250 — 500 mg на всеки 12 h |
| <30 | > 169 | 250 - 500 mg на всеки 24 h |
| Пациенти на хемодиализа | > 169 | 250 - 500 mg на всеки 24 h (след диализа) |
| Пациенти на перитонеална Диализа | > 169 | 250 - 500 mg на всеки 24 h |

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с нарушена чернодробна функция.

Няма проучвания за прилагане при деца с увредена бъбречна и/или чернодробна функции.

### Начин на приложение

Таблетките трябва да се гълтат с течност без да се дъвчат. Могат да се приемат със или без храна. Ако се приемат на празен стомах, резорбцията на активното вещество става по-бързо. Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат с млечни продукти (напр. прясно мляко, кисело мляко) или обогатени на минерали плодови сокове (напр. обогатен на калций портокалов сок) (вж. точка 4.5).

При тежки случаи или при невъзможност на пациента да поглъща таблетки (напр. при пациенти на ентерално хранене) се препоръчва терапията да бъде започната с интравенозна форма на Ципрофлоксацин Ауробиндо. След интравенозното приложение, лечението може да продължи перорално.

## 4.3. Противопоказания

* Свръхчувствителност към активното вещество, към други хинолони или към някое от помощните вещества (вж. точка 6.1).
* Едновременно прилагане 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 не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, които биха могли да се дължат на Грам-положителни или анаеробни патогени. При подобни инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства.

Стрептококови инфекции (включително стрептококова пневмония)

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

Инфекции на гениталния тракт

Гонококов уретрит, цервицит, орхиепидидимит и тазова възпалителна болест могат да се причинят от изолати на резистентна на флуорохинолон Neisseria gonorrhoeae .

По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага за лечение на гонококов уретрит или цервицит само ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин Neisseria gonorrhoeae.

При орхиепидидимит и тазова възпалителна болест емпиричен ципрофлоксацин може да се има предвид в комбинация с друго подходящо антибактериално средство (напр. цефалоспорин), освен ако може да се изключи резистентна на ципрофлоксацин Neisseria gonorrhoeae. Ако не се постигне клинично подобрение след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Инфекции на пикочните пътища

Резистентнотта към флуорохинолони на Escherichia coli. най-честите патогени, причиняващи инфекции на пикочните пътища, варира в целкия Европейски съюз. Препоръчително е предписващите лекари да вземат предвид разпространението на локалната резистентност на Escherichia coli към хинолони.

Очаква се еднократната доза ципрофлоксацин, която може да се използва при неусложнен цистит при жени в предменопауза, да е свързана с по-ниска ефикасност, отколкото при по- голяма продължителност на лечението. Това също трябва да се вземе предвид, тъй като има отиощение към увеличаващото се ниво на резистентност на Escherichia coli към хинолони.

Ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с друго подходящо антибактериално средство освен ако може да се изключи ципрофлоксацин резистентна Neisseria gonorrhoeae.

Ако не се постигне клинично подобрение след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

Интраабдоминални инфекции

Има ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечението на постхирургични интраабдоминални инфекции.

Диария на пътешествениците

При избора на ципрофлоксацин трябва да се има предвид информацията за резистентностга към ципрофлоксацин на съответните патогени в посетените страни.

Инфекции на костите и ставите

Ципрофлоксацин трябва да се използва в комбинация с други антимикробни средства в зависимост от резултатите от микробиологичните изследвания.

Инхалаторен антракс

Използването при хора се основава на данни за чувствителността in-vitro и експериментални данни при животни заедно с ограничени данни при хора. Лекуващите лекари трябва да се съобразят с националните и/или международни консенсусни документи по отношение на лечението на антракс.

Педиатрична популация

При употребата на ципрофлоксацин при деца и юноши трябва да спазва наличното официално ръководство. Лечението с ципрофлоксацин трябва да се започва само от лекари, които имат опит при лечение на кистозна фиброза и/или тежки инфекции при деца и юноши.

Установено е, че ципрофлоксацин предизвиква артропатия на носещите стави при незрели животни. Данните за безопасност от рандомизирано, двойно-сляпо проучване на прилагането на ципрофлоксацин при деца (група на ципрофлоксацин: n = 335, средна възраст = 6,3 години; контролна група: n = 349, средна възраст - 6,2 години; възрастов диапазон = 1 до 17 години) показват честота на вероятно свързана с лекарството артропатия (установена на база клинични симптоми и оплаквания, свързани със ставите) до ден + 42 7,2 % и 4,6 %. Съответно честотата на свързаната с лекарството артропатия след едногодишно проследяване е 9,0 % и 5,7 %. Увеличението на честотата на вероятно свързаната с лекарството артропатия с времето не се различава статистически значимо между групите. Лечението трябва да се започва само след внимателна оценка на съотношението полза/риск поради вероятността от нежелани реакции, свързани със ставите и/или околните тъкани(виж точка 4.8).

Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза

В клиничните проучвания са обхванати деца и юноши на възраст между 5-17 години. Съществува по-ограничен опит при лечението на деца на възраст между 1 и 5 години.

Усложнени инфекции на пикочните пътища и пиелонефрит

Лечение с ципрофлоксацин при инфекции на пикочните пътища трябва да се обмисли, когато не може да се приложи друго лечение и трябва да се базира на резултатите от микробиологичните изследвания.

В клиничните проучвания са включени деца и юноши на възраст между 5 и 17 години.

Други определени тежки инфекции

Други тежки инфекции съгласно официалното ръководство, или след внимателно оценяване на съотношението полза/риск, когато не може да се използва друго лечение или след неуспех на конвенционалната терапия и когато резултатите от микробиологичните изследвания подкрепят използването на ципрофлоксацин.

Използването на ципрофлоксацин при определени тежки инфекции, различни от отбелязаните по-горе не е оценено в клинични проучвания и клиничният опит е ограничен. По тази причина се препоръчва повишено внимание при лечение на такива пациенти.

Свръхчувствителност

Свръхчувствителност и алергични реакции, включително анафилаксия и анафилактоидни реакции могат да се появят след еднократна доза (вж. точка 4.8) и могат да са животозастрашаващи. При поява на такава реакция ципрофлоксацин трябва да се прекрати и е необходимо адекватно медицинско лечение.

Мускулно-скелетната система

По правило ципрофлоксацин не трябва да се прилага при пациенти с анамнестични данни за заболявания/нарушения на сухожилията, свързани с лечение с хинолони. Въпреки това при много редки случаи след микробиологично доказване на етиологичния причинител и оценка на съотношението полза/риск е възможно предписването на ципрофлоксацин на такива пациенти за лечение на определени тежки инфекции, особено в случаите на неуспех на стандартната терапия или бактериална резистентност, когато микробиологичните данни подкрепят използването на ципрофлоксацин.

Тендинит или разкъсване на сухожилие (особено Ахилесовото сухожилие), понякога двустранно, може да се развие при прилагане на ципрофлоксацин, още след първите 48 часа на лечение. Възпаление и разкъсване на сухожилие може да се развие дори в рамките на няколко месеца след преустановяване на терапията с ципрофлоксацин.Рискът за патологично засягане на сухожилията може да е по-висок при пациенти в старческа възраст или при пациенти, едновременно лекувани с кортикостероиди (вж. Точка 4.8).

Лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено при всеки симптом на тендинит (напр. болезнен оток, възпаление). Трябва да се осигури покой на засегнатия крайник.

Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с миастения гравис, защото симптомите може да се обострят (вж. точка 4.8).

Зрителни нарушения

Ако се получи увреждане на зрението или възникнат каквито и да е ефекти върху очите, незабавно трябва да се направи консултация с очен специалист.

Фоточувствителност

Установено е, че ципрофлоксацин причинява реакции на фоточувствителност. Пациентите, които приемат ципрофлоксацин трябва да бъдат посъветвани да избягват директно излагане на силна слънчева светлина, както и на ултравиолетово облъчване по време на лечението (вж. точка 4.8).

Централна нервна система

Известно е, че ципрофлоксацин, както други хинолони, провокира гърчове или понижава прага за поява на гърчове. Съобщава се за случаи на епилептичен статус. Ципрофлоксацин трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с нарушения на ЦНС, които евентуално са предразположени към гърчове. Лечението с ципрофлоксацин трябва да бъде преустановено и незабавно трябва да се потърси консултация с лекар при поява на гърчове (вж. точка 4.8). Възможна е появата на психични реакции след първото прилагане на ципрофлоксацин. В редки случаи е възможно депресията или психозата да прогресират до сунцидни намерения/мисли, прерастващи в опити за само убийство или извършване на самоубийство. При поява на такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва да се преустанови.

Случаи на полиневропатия (въз основа на неврологични симптоми като болка, парене, сетивни нарушения или мускулна слабост, самостоятелно или в комбинация) са докладвани при пациенти, получаващи ципрофлоксацин. Прилагането на ципрофлоксацин трябва да се прекрати при пациенти със симптоми на невропатия, включваща болка, парене, парестезии, изтръпване и/или слабост за да се предотврати развитие на необратимо състояние (вж. точка 4.8).

Сърдечни нарушения

Трябва да се внимава с употребата на флуорохинолони, включително ципрофлоксацин, при пациенти с известни рискови фактори за удължаване на QT интервала, като например:

* синдром на вродения удължен QT интервал
* едновременна употреба на лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала (напр. антиаритмични средства клас IA и Щ трицикпичнн антидепресанти, макролиди,

антипсихотици)

* некоригиран електролитен дисбаланс (напр. хипокалиемия, хипомагнезиемия)
* сърдечно заболяване (напр. сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт, брадикардия)

Пациентите в старческа възраст и жените може да бъдат по-чувствителни към лекарства удължаващи QTc интервала. По тази причина трябва да се вземат мерки при използваното на. флуорохинолони, включително ципрофлоксацин, при тези популации. (Вж. точка 4.2 Пациенти в старческа възраст, точка 4.5, точка 4.8, точка 4.9).

Хипогликемия

Както при другите хииолони, има съобщения за хипогликемия най-често при диабетици, особено в старческата популация. Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата в кръвта при тези пациенти с диабет (виж точка 4.8)

Стомашно-чревна система

Появата на тежка и персистираща диария по време или след лечението (включително до няколко седмици след лечението) може да показва колит, свързан с антибиотик (животозастрашаващ, с възможен фатален изход), който налага незабавно лечение (вж. точка 4.8). При такива случаи лечението с ципрофлоксацин трябва незабавно да бъде прекратено и да се започне подходяща терапия. Прилагането на антиперисталтични лекарства е противопоказано в такива случаи.

Бъбречна и пикочна система

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

Увредена бъбречна функция

Понеже ципрофлоксацин основно се екскретира непроменен чрез бъбреците, е необходима корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция, както е описано в точка 4.2, за да се избегне увеличение на нежеланите лекарствени реакции поради кумулиране на ципрофлоксацин.

Хепатобилиарна система

Има съобщения за случаи на чернодробна некроза и животозастрашаваща чернодробна недостатъчност при лечение с ципрофлоксацин (вж. точка 4.8). Лечението трябва да бъде прекратено при поява на каквито и да било белези и симптоми на чернодробно заболяване (като анорексия, иктер, тъмна урина, сърбеж или болезненост на корема).

Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

Съобщавани са хемолитични реакции при прилагане на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. В този случай потенциалната поява на хемолитична реакция трябва да се мониторира.

Резистентност

По време или след курса на лечение с ципрофлоксацин може да се изолират бактерии, които показват резистентност към ципрофлоксацин със или без клинично изявена суперинфекция. Може да има особен риск от развитие на на ципрофлоксацин-резистентни бактерии при удължаване на времето на лечение и когато се лекуват нозокомиални инфекции и/или инфекции, причинени от Staphylococcus и Pseudomonas.

Цитохром Р450

Ципрофлоксацин инхибира CYP1А2 и по този начин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на едновременно прилагани вещества, които също се метаболизират от този ензим (напр. теофилин, клозапин, оланзапин, ропинириол, тизанидин, дулоксетин агомелатина). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано.

По тази причина пациентите, приемащи такива вещества едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно мониторирани за клинични симптоми на предозиране и може да се наложи определяне на серумните им концентрации (напр. на теофилин) (вж. точка 4.5).

Метотрексат

Не се препоръчва едновременното прилагане на ципрофлоксацин и метотрексат (вж. точка 4.5).

Повлияване на лабораторни изследвания

Активността in vitro на ципрофлоксацин срещу Mycobacterium tuberculosis може да доведе до фалшиво отрицателни микробиологични резултати на проби от пациенти, които по настоящем приемат ципрофлоксацин.

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

**Влияние на други лекарства върху ципрофлоксацин:**

Известно, че удължават ОТ интервала

Ципрофлоксацин, както други фпуорохинолони, трябва да се използва внимателно при пациенти, получаващи лекарства, за които е известно, че удължават QТ интервала (напр. Антиаритмични средства клас IA и III , трициклични антидепресантн, макролиди, антипсихотици) (вж. точка 4.4).

Образуване на хелатни комплекси

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин (перорално) и многовалентни катион- съдьржащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфат-свързващи полимери (напр. севеламер или лантанов карбонат), сукралфат или антиацидни средства, силно буферирани лекарства (напр. таблетки диданозин), които съдържат магнезий, алуминий или калций намаляват абсорбцията на ципрофлоксацин. По тази причина ципрофлоксацин трябва да се прилага или 1-2 часа преди или поне 4 часа след тези продукти. Това ограничение не се отнася за антиацидни средства от групата на Н2- рецепторните блокери.

Храна и млечни продукти

Калцият, съдържащ се в храните, не повлиява значимо абсорбцията. Трябва обаче да се избягва ендовременният прием само на млечни продукти или обогатени на минерали напитки (напр. прясно мляко, кисело мляко, обогатен на калций портокалов сок) заедно с ципрофлоксацин защото те могат да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин.

Пробеницид

Пробеницид повлиява бъбречната секреция на ципрофлоксацин. Едновременното прилагане на пробеницид и ципрофлоксацин води до повишаване на серумната концентрация на ципрофлоксацин.

Метоклопрамид

Метоклопрамид ускорява абсорбцията на ципрофлоксацин (перорален), което води до съкратено време за достигане на максимални плазмени концентрации. Не се наблюдава ефект върху бионаличностга на ципрофлоксацин.

Омепразол

Едновременното приложение на ципрофлоксацин и лекарства, съдържащи омепразол, води до леко намаление на Смах и AUC на ципрофлоксацин.

Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

Агомелатин:

В клинични проучвания е установено, че флувоксамин, като силен инхибитор на изоензима CYP450 1А2, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно повишаване на експозицията на агомелатин. Въпреки, че няма налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, който е умерен инхибитор на CYP450 1А2, подобни ефекти могат да се очакват при едновременно приложение (виж ,Дитохром Р450“ в точка 4.4”)

Тизанидин

Тизанидин не трябва да се прилага едновременно с ципрофлоксацин (вж. точка 4.3). При едно клинично проучване върху здрави индивиди е установено повишаване на серумната концентрация на тизанидин (повишаване на Cmах: 7 пъти, интервал: 4 до 21 пъти; увеличаване на AUC: 10 пъти, интервал 6 до 24 пъти) при едновременно прилагане с ципрофлоксацин.

Повишената серумна концентрация на тизанидин е свързана със засилен хипотензивен и седативен ефект.

Метотрексат

Бъбречният тубулен транспорт на метотрексат може да бъде потиснат при едновременно прилагане на ципрофлоксацин, което потенциално води до повишени плазмени нива на метотрексат и повишен риск от токсични реакции, свързани с метотрексат. Едновременното използване не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Теофилин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и теофилин може да доведе до нежелано повишаване на серумната концентрация на теофилин. Това може да доведе до нежелани реакции, свързани с теофилин, които в редки случаи е възможно тези нежелани реакции да са животозастрашаващи или фатални. По време на едновременната употреба серумните концентрации на теофилина трябва да се проверяват и ако е необходимо дозата да се редуцира (вж. точка 4.4).

Други ксантинови производни

При едновременното прилагане на ципрофлоксацин и кофеин или пентоксифилин (оксипентифилин) има съобщения за повишени серумни концентрации на тези ксантинови производни.

Фенитоин

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и фенитоин може да доведе до повишени или понижени серумни нива на фенитоин, поради което се препоръчва мониториране на лекарствените нива.

Циклоспорин

Преходно повишаване на концентрацията на серумния креатинин се наблюдава, когато ципрофлоксацин и циклоспорин съдържащи лекарствени продукти са били приложени едновременно. Поради това е често (два пъти седмично), необходими за контролиране на концентрацията на серумния креатинин при тези пациенти.

Антагонисти на витамин К

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К може да доведе до повишаване на антикоагулантните му ефекти. Рискът може да варира в зависимост от основното заболяване, възрастта и общия статус на пациента, така че приносът на флуорохинолоните за увеличаване на INR (международно нормализирано съотношение) e трудно да се оцени. INR трябва често да се мониторира по време и непосредствено след едновременното прилагане на ципрофлоксацин с антагонист на витамин К *(*напр. варфарин,аценокумарол, фенпрокумон или флуиндион).

Дулоксетин

В клинични проучвания е доказано, че едновременната употреба на дулоксетин с мощни инхибитори на СУР450 1А2 изоензим, като Флувоксамин, може да доведе до повишаване на AUC и Сmах на дулоксетин. Въпреки че не са налични клинични данни за възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, подобни ефекти може да се очакват при едновременно приложение (вж. точка 4.4).

Ропинирол

При клинично проучване е установено, че едновременното прилагане на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1А2, води до повишаване на Стах и AUC на ропинирол съответно с 60 % и 84 %. Препоръчва се мониториране на нежеланите реакции, свързани с ропинирол и съответно коригиране на дозата по време и непосредствено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин. (вж. точка 4.4).

Лидокаин

Доказано е при здрави доброволци, че едновременната употреба на лекарства, съдържащи лидокаин, с ципрофлоксацин, умерен инхибитор на СУР450 1А2 изоензим, намалява клирънса на интравенозния лидокаин с 22 %. Въпреки че лечението с лидокаин се понася добре, възможно взаимодействие с ципрофлоксацин, свързано с нежелани реакции, може да се проявп прп едновременно приложение.

Клозапин

След едновременно прилагане на 250 mg ципрофлоксацин с клозапин в продължение на 7 дни, серумните концентрации на клозапин и N-дезметилклозапин са повишени съответно с 29 % и 31 %. Препоръчва се клинично проследяване и съответно коригиране на дозата на клозапин по време и непосредтвено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

*Sildenafil*

Сmах и AUC на силденафил са се увеличили приблизително двукратно при здрави доброволци след перорална доза от 50 mg, дадена едновременно с 500 mg ципрофлоксацин. По тази причина трябва да се внимава, когато се предписва ципрофлоксацин едновременно със силденафил, отчитайки възможните рискове и ползи.

*Золпидем*

Едновременното приложение с ципрофлоксацин може да повиши концентрациите на золпидем в кръвта и едновременната употреба не се препоръчва.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### Бременност

Наличните данни за прилагане на ципрофлоксацин при бременни жени не показват малформации или фето/неонатална токсичност на ципрофлоксацин. Проучванията при животни не показват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на репродуктивната токсичност. При млади и при неродени животни с експозиция на хинолони са наблюдавани ефекти върху незрелия хрущял, поради това не може да се изключи възможността лекарството да причини увреждания на ставния хрущял при незавършил развитието си човешки организъм/фелус (вж. точка 5.3.).

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

### Кърмене

Ципрофлоксацин се екскретира в кърмата. Поради потенциалният риск от увреждане на ставния хрущял ципрофлоксацин не трябва да се използва по време на кърмене.

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

Поради неврологичните си ефекти ципрофлоксацин може да повлияе времето за реакция. По тази причина способността за шофиране и работа с машини може да е нарушена. Това важи особено при комбиниране с алкохол.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

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

По-долу са представени данните за НЛР за Ципрофлоксацин Ауробиндо от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение (перорална, интравенозна и секвенциална терапия), подредени по честота. Анализът на честотата влючва данните за перорално и интравенозно приложение на ципрофлоксацин.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Системо- органна класификация** | **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 (от наличните данни не може да бъде направена оценка)** |
| **Инфекции и инфестации** |  | Микотични суперинфек ции |  |  |  |
| **Нарушения на кръвта и лимфната система** |  | Еозинофил ия | Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопен ия Тромбоцитемия | Хемолитична анемия Агранулоцит оза Панцитопени я (живото- застрашаваща) Потискане на костния мозък (живото- застрашаващо) |  |
| **Нарушения на имунната система** |  |  | Алергична реакция Алергичен оток / ангиоедема | Анафилактична реакция Анафилактичен шок (живото- застрашаващ) (вж.  точка 4.4) Реакции, наподобяващи серумна болест |  |
| **Нарушения на метаболизма и храненето** |  | Намален апетит и прием на храна | Хипергликемия Хипогликемия (виж точка 4.4) |  |  |
| **Психични нарушения** |  | Психомото рна хиперактив  ност/ възбуда | Объркване и дезориентация Реакция на  безпокойство Ярки сънища Депресия Халюцинации (потенциално кулминираща в суицидни намерения/мис ли или опити за самоубиство и извършване на самоубиство) (вж. точка 4.4) Халюцинации | Психотични реакции (вж. точка 4.4) | Мания, вкл.  хипомания |
| **Нарушения на нервната система** |  | Главоболие Замаяност Нарушения на съня Нарушения на вкуса | Пар- и дизестезии Хипоестезия Тремор Припадъци (вж. точка 4.4) Световъртеж | Мигрена Нарушена координация Нарушения на походката Нарушения на обонянието Хиперестезия Интракраниа лна хипертония pseudotumor cerebri | Периферна невротатия и полиневропатия (вж. точка 4.4) |
| **Нарушения на очите** |  |  | Нарушения на зрението | Нарушения на  цветоусещането |  |
| **Нарушения на ухото и лабиринта** |  |  | Тинитус Загуба на слуха/ увреждане на слуха |  |  |
| **Сърдечни нарушения** |  |  | Тахикардия |  | Камерна аритмия, удължаване на QT интервала, torsades de pointes\* (съобщавани предимно при пациенти с рискови фактори за удължаване на QT интервала), ЕКГ с удължен QT интервал (вж. точка 4.4 и  4.9) |
| **Съдови нарушения** |  |  | Вазодилатация Хипотония Синкоп | Васкулит |  |
| **Респираторни, гръдни и**  **медиастиналн и нарушения** |  |  | Диспнея (вкл. астматични  състояния) |  |  |
| **Стомашно- чревни нарушения** | Гадене  Диария | Повръщане Стомашно- чревна и коремна болка Диспепсия Газове | Свързан с антибиотик колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4) | Панкреатит |  |
| **Хепато- билиарни нарушения** |  | Повишени трансамина зи Повишен билирубин | Чернодробно увреждане Холестатичен иктер Хепатит | Чернодробна некроза (много рядко прогресиращ а до животозастра шаваща чернодробна недостатъчно ст) (вж. точка 4.4) |  |
| **Нарушения на кожата и подкожната тъкан** |  | Обрив Сърбеж 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- застраша- ваща) | Остра Генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), Реакция на лекарства с еозинофилия и системни симптоми (DRESS) |
| **Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителна та тъкан** |  | Мускулно- скелетна болка (напр. болка в крайниците ,болка в гърба, болка в гърдите) Артралгия | Миалгия Артрит Повишен мускулен тонус и крампи | Мускулна слабост Тендинит Разкъсване на сухожилия (предимно на Ахилесовото сухожилие) (вж. точка 4.4) Обостряне на симптомите на миастения гравис (вж. точка 4.4) |  |
| **Нарушения на бъбреците и пикочните пътища** |  | Увреждане на бъбреците | Бъбречна недостатъчност  Хематурия Кристалурия (вж. точка 4.4) Тубулоинтерсти - циален нефрит |  |  |
| **Общи нарушения и**  **ефекти на мястото на приложение** |  | Астения  Повишена  Температура | Оток  Изпотяване  (хиперхидроза) |  |  |
| **Изследвания** |  | Повишена алкална фосфатаза в кръвта | Повишена амилаза |  | Увеличено международно нормализирано съотношение (при пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К) |

Педиатрични пациенти

Представената по-горе честота на артропатия (артралгия, артрит) се отнася за данните от проучвания при възрастни. Съобщава се, че при деца артропатията се среща често (вж. точка 4.4).

**Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев” № 8 1303 София

Тел.:+35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

Има съобщение за единичен случай на предозиране от 12 g, което е довело до леки симптоми на интоксикация. Има съобщение за единичен случай на остро предозиране от 16 g, което е довело до остра бъбречна недостатъчност.

Симптомите на предозиране включват: замаяност, тремор, главоболие, умора, припадъци, халюцинации, объркване, абдоминален дискомфорт, бъбречно и чернодробно увреждане, както и кристалурия и хематурия. Има съобщения за обратима бъбречна токсичност.

Освен рутинните спешни мерки, напр. изпразване на стомаха, последвано от медицински въглен, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на pH на урината и ако се налага подкисляване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани. Калций или магнезий съдържащите антиациди могат теоретично да намалят абсорбцията на ципрофлоксацин при предозиране. Само малко количество ципрофлоксацин (<10 %) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

В случай на предозиране трябва да се приложи симптоматично лечение. Трябва да се извършва мониториране на ЕКГ, поради възможността за удължаване на QT интервала.

# 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

## 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолонови антибактериални средства, ATC код:

J01MA02

Механизъм на действие:

Бактерицидното действие на ципрофлоксацин, като флуорохинолоново антибактериално средство, се осъществява чрез инхибиране на двата типа - топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV, които са необходими за репликацията, транскрипцията, репарирането и рекомбинацията на бактериалната ДНК.

Фармакокинетична / фармакодинамична връзка:Ефикасността зависи основно от съотношението между максималната концентрация в серума (Сmах) и минималната инхибираща концентрация (МИК) на ципрофлоксацин за бактериалния патоген и съотношението между площта под кривата (AUC) и МИК.

Механизъм на резистентностга:

In vitro резистентност към ципрофлоксацин може да бъде придобита чрез поетапен процес на таргетни локални мутации на ДНК гираза и топоизомераза II. Степента на кръстосана резистентност между ципрофлоксацин и други флуорохинолони в резултат на това са вариабилни. Единичните мутации могат да не доведат до клинична резистентност, но множествените мутации обикновено водят до клинична резистентност към много или всички активни вещества от този клас.

Механизмите на резистентност чрез непропускливост и/или засягащи ефлуксната помпа на активната съставка могат да имат различен ефект върху чувствителността към флуорохинолони, което зависи от физикохимичните свойства на различните активни съставки в този клас и афинитет на транспортните системи към всяка отделна активна съставка. Всички in vitro механизми на резистентност обикновено се наблюдават в клиничната практика. Механизми на резистентност, които инактивират други антибиотици, като пропускливост на бариерите (често при Pseudomonas aeruginosa) и механизми на ефлукс, могат да променят чувствителността към ципрофлоксацин.

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

Спектър на антибактериална активност:

Следните гранични стойности разделят чувствителните щамове от щамовете с умерена чувствителност и последните от резистентните щамове:

Препоръки на EUCAST

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Микроорганизъм** | **Чувствителен** | **Резистентен** |
| *Enterobacteriaceae* | S ≤ 0,5 mg/L | R> 1 mg/L |
| *Pseudomonas spp* | S ≤ 0,5 mg/L | R> 1 mg/L |
| *Acinetobacter spp* | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| *Staphylococcus spp.* | S ≤ 1 mg/L | R > 1 mg/L |
| *Haemophilus influenzae u Moraxella catarrhalis* | S ≤ 0,5 mg/L | R > 0,5 mg/L |
| *Neisseria gonorrhoeae* | S ≤ 0,03 mg/L | R > 0,06 mg/L |
| *Neisseria meningitides* | 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 определяни основно на база данните за PK/PD и са независими от разпределението на МИК за отделните щамове. Следва да се използват само за щамове, за които няма определена индивидуална гранична стойност, но не и за щамове, при които не се препоръчва изследване на чувствителността.

Разпространението на придобитата резистентност може да варира според географското разположение и във времето за определени видове микроорганизми и е желателно да се използват местни данни за резистентността, особено, когато се лекуват тежки инфекции. Ако е необходимо, трябва да се потърси експертно становище в случаите, когато разпространението на локалната резистентност е такава, че се поставя под въпрос приложимостта на средството за поне някои типове инфекции.

Групиране на релевантните видове микроорганизми в зависимост от чувствителноста им към ципрофлоксацин (за Streptococcus spp. вж. точка 4.4)

|  |
| --- |
| **СТАНДАРТНО ЧУВСТВИТЕЛНИ МИКРООРГАНИЗМИ** |
| Аеробни грам-положителни микроорганизми  *Bacillus anthracis (1)* |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми  *Aeromonas spp.*  *Brucella spp.*  *Citrobacter koseri*  *Francisella tularensis*  *Haemophilus ducreyi*  *Haemophilias influenzae\**  *Legionella spp.*  *Moraxella catarrhalis\**  *Neisseria meningitidis*  *Pasteurella spp.*  *Salmonella spp. \**  *Shigella spp. \**  *Vibrio spp.*  *Yersinia pestis* |
| Анаеробни микроорганизми  Mobiluncus |
| Други микроорганизми  *Chlamydia trachomatis ($)*  *Chlamydia pneumoniae ($)*  *Mycoplasma hominis ($)*  *Mycoplasma pneumoniae ($)* |
| **МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ** |
| Аеробни Грам-положителни микроорганизми  *Enterococcus faecalis ($)*  *Staphylococcus spp. (2)* |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми  *Acinetobacter baumcinnih*  *Burkholderia cepacia+ \**  *Campylobacter spp. + \**  *Citrobacter freundii\**  *Enterobacter aerogenes*  *Enterobacter cloacae \**  *Escherichia coli\**  *Klebsiella oxytoca*  *Klebsiella pneumoniae \**  *Morganella morganii\**  *Neisseria gonorrhoeae\**  *Proteus mirabilis\**  *Proteus vulgaris\** |
| *Providencia spp.*  *Pseudomonas aeruginosa\* Pseudomonas fluorescens Serratia marcescens\** |
| Анаеробни микроорганизми  *Peptostreptococcus spp.*  *Propionibacterium acnes* |
| **ДОКАЗАНО РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ** |
| Аеробни Грам-положителни микроорганизми  *Actinomyces*  *Enteroccus faecium*  *Listeria monocytogenes* |
| Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми  *Stenotrophomonas maltophilia* |
| Анаеробни микроорганизми  С изключение на написаните по горе |
| Други микроорганизми  *Mycoplasma*  *Ureaplasma urealitycum* |
| \* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при установени клинични показания  + Честота на резистентност ≥ 50 % в една или повече страни-членки на ЕС ($): Естествена междинна чувствителност при отсъствие на придобити механизми на резистентност  (1): Проучванията са проведени при експериментално предизвикани инфекции при животни чрез инхалиране на спори на Bacillus anthracis; тези проучвания показват, че започването на антибиотичното лечение скоро след експозицията предпазва от появата на заболяването, ако лечението е било насочено към намаляване броя на спорите в организма под инфекциозната доза. Препоръчваното използване при хора се основава предимно на in vitro чувствителността и на експерименталните данни при животни заедно с ограничените данни при хора. Приема се, че при възрастни двумесечният курс на лечение с перорален ципрофлоксацин в доза 500 mg два пъти на ден е ефикасен за предпазване от антраксна инфекция при хора. Лекуващите лекари трябва да направят справка с националните и/или международните консенсусни документи по отношение лечението на антракс.  (2): Метицилин-резистентният S. aureus много често експресира едновременна резистентност към флуорохинолони. Честотата на резистентност към метицилин е около 20 до 50 % сред всички вицове стафилококи и е обикновено по-висока при нозокомиалните изолати. |

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След перорално приложение на еднократни дози от 250 mg, 500 mg и 750 mg ципрофлоксацин таблетки, ципрофлоксацин се абсорбира бързо и екстензивно в голяма степен основно в тънкото черво, като достига максимални серумни концентрации след 1-2 часа.

Еднократните дози в интервала 100-750 mg водят до зависими от дозата максимални серумни концентрации (Стах) между 0,56 и 3,7 mg/L. Серумните концентрации нарастват

пропорционално с дозите до 1000 mg.

Абсолютната бионаличност е около 70 - 80 %.

Установено е, че доза от 500 mg, приемана перорално на всеки 12 часа, води до площ под кривата серумна концентрация - време (AUC), еквивалентна на тази, получена след интравенозна инфузия на 400 mg ципрофлоксацин за 60 минути на всеки 12 часа.

### Разпределение

Свързването на ципрофлоксацин с плазмените протеини е ниско (20-30 %). Ципрофлоксацин се намира в плазмата основно в нейонизирана форма и има голям стационарен обем на разпределение от 2 — 3 L/kg телесно тегло. Ципрофлоксацин достига високи концентрации в различни тъкани като белия дроб (епителиална течност, алвеоларни макрофаги, биопсична тъкан), синусите, възпалителните огнища (везикуларна течност от кантаридис) и урогениталния тракт (урина, простата, ендометриум), където се достигат общи концентрации, надвишаващи тези в плазмата.

### Метаболизъм

Установени са ниски концентрации на четири метаболита, които са идентифицирани като: дезетиленципрофлоксацин(М1), сулфоципрофлоксацин (М2), оксоципрофлоксацин (M3) и формилципрофлоксацин (М4). Метаболитите имат антимикробна активност in-vitro, но по- слаба в сравнение с изходното вещество.

Знае се, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на CYP 450 1А2 изо-ензимите.

### Елиминиране

Ципрофлоксацин се екскретира до голяма степен непроменен през бъбреците и в по-малка степен - с фекалиите. Серумният елиминационен полуживот при лица с нормална бъбречна функция е приблизително 4-7 часа.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)** | | |
|  | **Перорално приложение** | |
| **Урина** | **Фекалии** |
| Ципрофлоксацин | 44,7 | 25,0 |
| Метаболити (М1-М4) | 11,3 | 7,5 |

Бъбречният клирънс е между 180-300 mL/kg/h, а общият телесен клирънс е между 480- 600 mL/kg/h, Ципрофлоксацин се подлага както на гломерулна филтрация, така и на тубуларна секреция. Тежките нарушения на бъбречната функция водят до удължен полуживот на ципрофлоксацин до 12 часа.

Извънбъбречният клирънс на ципрофлоксацин се осъществява основно чрез активна секреция

в червата и метаболизиране. 1 % от дозата се екскретира през жлъчния път. В жлъчката ципрофлоксацин е във високи концентрации.

Педиатрични пациенти

Данните относно фармакокинетиката при педиатрични пациенти са ограничени.

При проучване при деца Сmax и AUC не са зависели от възрастта (над едногодишна възраст). Не е наблюдавано значимо повишаване на Сmax и AUC след многократно прилагане (10 mg/kg три пъти на ден).

При 10 деца с тежък сепсис Стах е била 6,1 mg/L (интервал 4,6 - 8,3 mg/L) след едночасова интравенозна инфузия на доза 10 mg/kg при деца на възраст под 1 година в сравнение с 7,2 mg/L (интервал 4,7 - 11,8 mg/L) при деца на възраст между 1 и 5 години. Стойностите на AUC за съответните възрастови групи са били съответно 17,4 mg\*h/L (интервал 11,8 - 32,0 mg \*h/L) и 16,5 mg\*h/L (интервал 11,0 - 23,8 mg\*h/L).

Тези стойности са в границите на съобщаваните при възрастни при прилагане на терапевтични дози. На база на популационния фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с различни инфекции, прогнозният среден полуживот при деца е около 4-5 часа, а бионаличностга на пероралната суспензия варира от 50 до 80 %.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за токсичност при еднократно прилагане, токсичност при многократно прилагане, канцерогенен потенциал или репродуктивна токсичност.

Подобно на много други хинолони, ципрофлоксацин е фототоксичен при животни при клинично релевантни нива на експозиция. Данните за фотомутагенност / фотоканцерогенност от експерименти при животни показват слаб фотомутагенен или фототуморогенен ефект на ципрофлоксацин in-vitro. Този ефект е съпоставим с този на други гиразни инхибитори.

Поносимост по отношение на ставите:

Както е съобщено за други гиразни инхибитори, ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при животни с незавършен растеж. Степента на увреждане на хрущяла варира според възрастта, животинския вид и дозата; увреждането може да се намали ако ставите не се натоварват. Проучванията при зрели животни (плъхове, кучета) не показват данни за увреждане на хрущялите. При едно проучване при млади кучета от порода бийгъл ципрофлоксацин е довел до тежки промени в ставите при прилагане на терапевтични дози в продължение на 2 седмици, които все още се наблюдават и след 5 месеца.

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Малта

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА