

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ципролон 750 mg филмирани таблетки  
Ciprodon® 750 mg film-coated tablets

ОДОО  
ДАТ. R-5867/31.07.09

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка Ципролон 750 mg съдържа 873 mg Ципрофлоксацинов хидрохлорид, монохидрат (*Ciprofloxacin hydrochloride monohydrate*), еквивалентни на 750 mg Ципрофлоксацин (*Ciprofloxacin*).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1. Терапевтични показания

Филмираните таблетки Ципролон 750 mg 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 на антибактериални 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 бронхиектазна болест
  - пневмония
- Хронично супуративно възпаление на средното ухо
- Остра екзацербация на хроничен синусит, особено ако е причинена от Грам-отрицателни бактерии
- Инфекции на пикочните пътища
- Гонококов уретрит и цервицит
- Орхиепидидимит, включително случаи, причинени от *Neisseria gonorrhoeae*
- Възпалително заболяване на тазовите органи, причинено от *Neisseria gonorrhoeae*
- При по-горните инфекции на гениталния тракт, дори когато се знае или е известно, че са причинени от *Neisseria gonorrhoeae* е особено важно да се получи локална информация за наличието на резистентност към ципрофлоксацин и да се потвърди чувствителността въз основа на лабораторно изследване.
- 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
- Лечение на инфекции при пациенти с неутропения



- Профилактика на такива при пациенти с неутропения
- Профилактика на инвазивни инфекции, причинени от *Neisseria meningitides*
- Инхалаторен антракс (профилактика след експозиция и лечение)

#### 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 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 употреба**

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

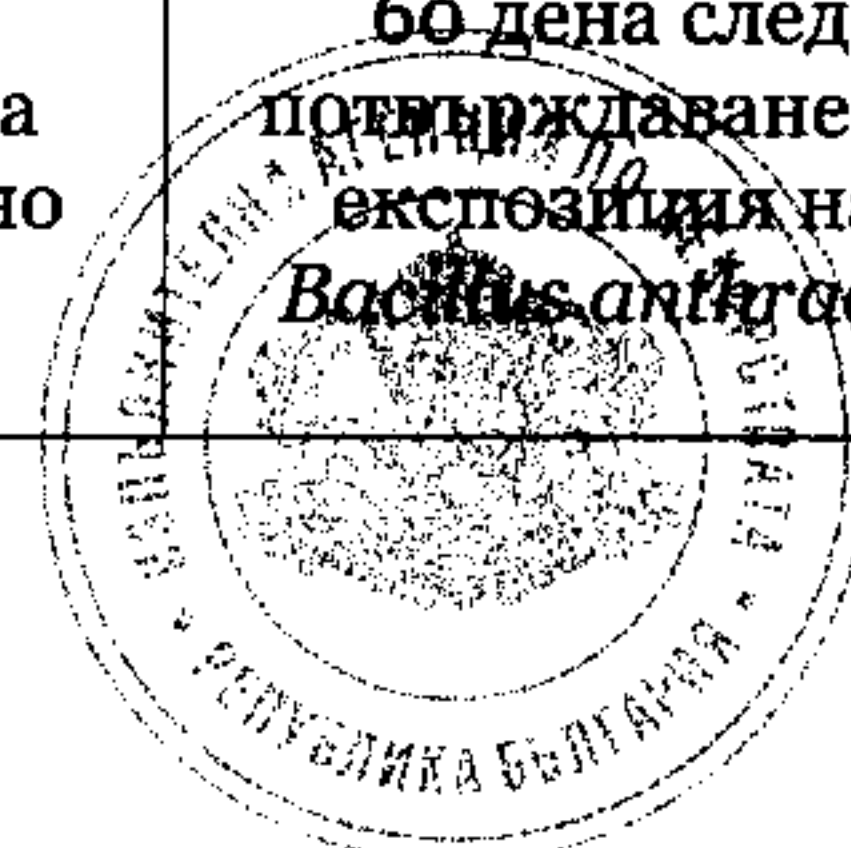
Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Инфекции на долните дихателни пътища		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на горните дихателни пътища	Остро обостряне на хроничен синусит	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни



Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
	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	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 заболявания на тазовите органи	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	най-малко 14 дни



Показания		Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
Инфекции на стомашно-чревния тракт и интраабдоминални инфекции	Диария, причинена от, вкл. <i>Shigella</i> spp., различни от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1 и емпирично лечение на диария на пътешествениците	500 mg два пъти дневно	1 ден
	Диария, причинена от <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1	500 mg два пъти дневно	5 дни
	Диария, причинена от <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg два пъти дневно	3 дни
	Тифоидна треска	500 mg два пъти дневно	7 дни
	Интраабдоминални инфекции, причинени от Грам-отрицателни бактерии	500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	5 до 14 дни
Инфекции на кожата и меките тъкани		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	7 до 14 дни
Инфекции на костите и ставите		500 mg два пъти дневно до 750 mg два пъти дневно	максимално 3 месеца
Лечение на инфекции или за профилактика на инфекции при пациенти с тежка неутропения	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 <i>Neisseria meningitidis</i>		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 <i>Bacillus anthracis</i>



Деца и юноши

Показания	Дневна доза в mg	Обща продължителност на лечение (потенциално включващо начално парентерално лечение с ципрофлоксацин)
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 <i>Bacillus anthracis</i>
Други тежки инфекции	20 mg/kg телесно тегло два пъти дневно до максимум 750 mg на доза	В зависимост от вида на инфекциите

Гериатрични пациенти

Гериатричните пациенти трябва да получават доза, подбрана според тежестта на инфекцията и креатининовия клирънс на пациента.

Бъбречно и чернодробно увреждане

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





Креатининов клирънс [mL/min/ 1,73m <sup>2</sup> ]	Серумен креатинин [μmol/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 с или без храна. Ако се приемат на празен стомах, резорбцията на активното вещество става по-бързо. Калцият, съдържащ се в нормалните храни, не повлиява значимо абсорбцията. Таблетките ципрофлоксацин не трябва да се приемат само 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 Хикма. 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

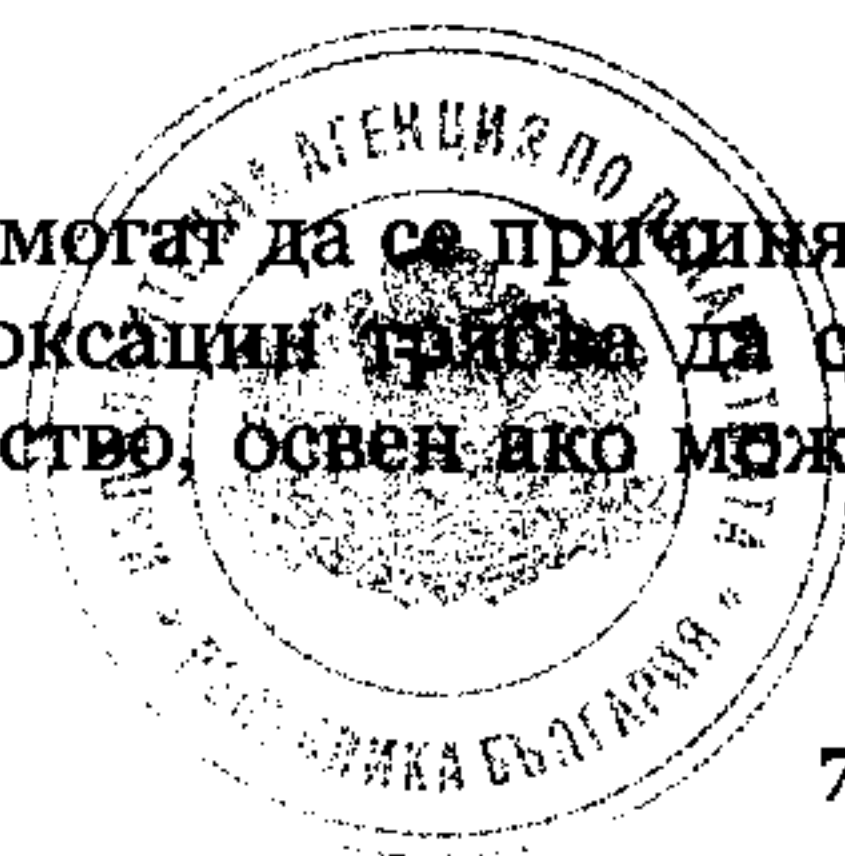
Ципрофлоксацин не е подходящ за лечение на тежки инфекции и инфекции, които биха могли да се дължат на Грам-положителни или анаеробни патогени. При подобни инфекции ципрофлоксацин трябва да се прилага едновременно с други подходящи антибактериални средства.

##### Стрептококови инфекции (включително Стрептококова пневмония)

Ципролон не се препоръчва за лечение на стрептококови инфекции, поради недостатъчна ефикасност.

##### Инфекции на гениталния тракт

Орхиепидидимит и възпалително заболяване на тазовите органи могат да се причинят от флуорохинолон-резистентна *Neisseria gonorrhoeae*. 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 подобрене след 3-дневно лечение, терапията трябва да се преоцени.

#### Интра-абдоминални инфекции

Има ограничени данни за ефикасността на ципрофлоксацин при лечението на постхирургични интра-абдоминални инфекции.

#### Диария на пътешествениците

При избора на ципрофлоксацин трябва да се има предвид информацията за резистентността 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 данните 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.

#### Деца и юноши

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 телесната маса стави при незрели животни. Данните за безопасност от рандомизирано, двойно-сляпо проучване за 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 от 7,2 % и 4,6 %. Съответно честотата на свързаната с лекарството артропатия след едногодишно проследяване е била 9,0 % и 5,7 %. Увеличението на честотата на вероятно свързаната с лекарството артропатия 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.

#### Бронхопулмонални инфекции при кистозна фиброза

В клиничните проучвания са били 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 преценка 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. 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 (вж. точка 4.8).

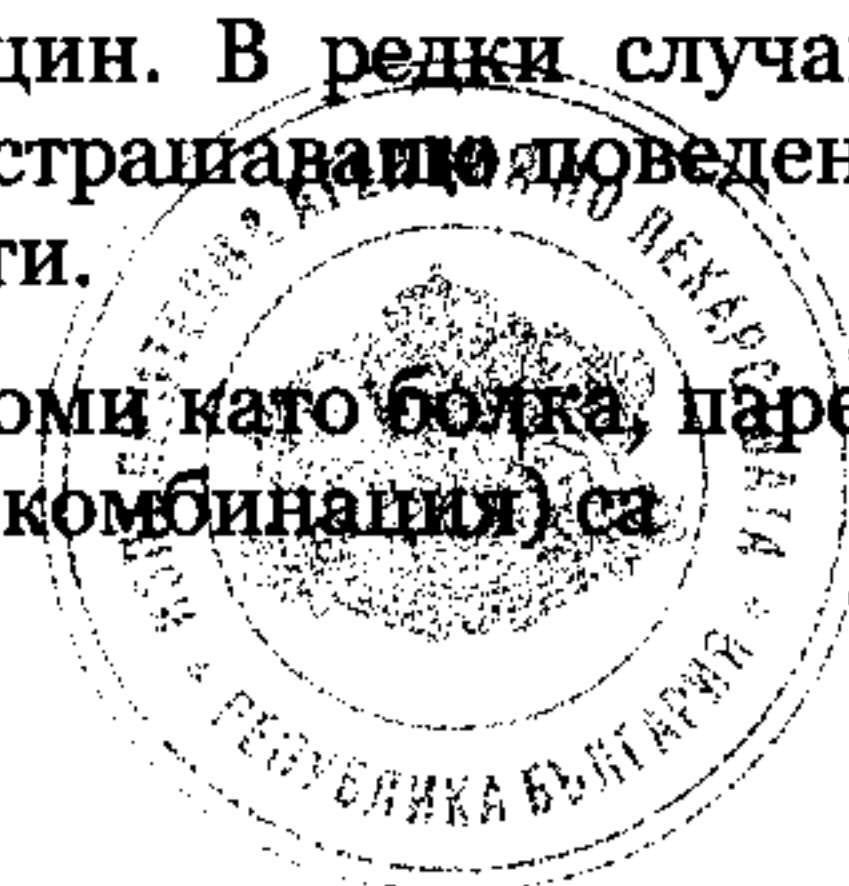
### Фоточувствителност

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 хинолоните провокират гърчове или понижават прага за поява на гърчове. 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 самозастрашаващо поведение. В тези случаи лечението с ципрофлоксацин трябва да се прекрати.

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

Тъй като ципрофлоксацин е свързан със случаи на удължаване на QT интервала (вж. точка 4.8), трябва да се прилага внимателно при лечение на пациенти с риск от аритмия тип torsades de pointes.

### 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 (животозастрашаващо състояние 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.

### 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 урината, сърбеж или болезненост на корема).

### Дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа

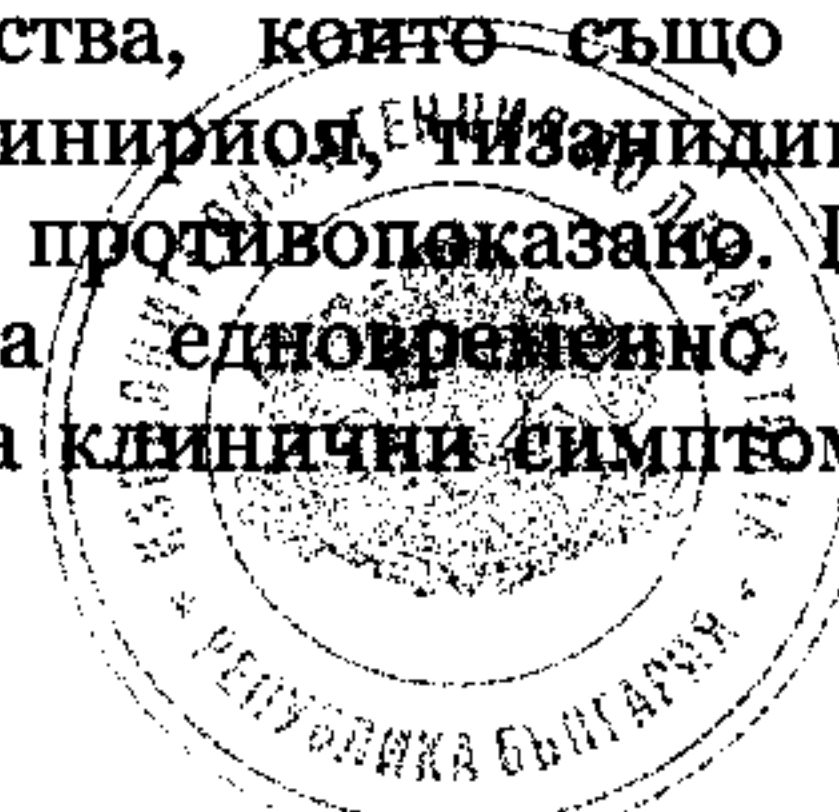
Съобщавани са хемолитични реакции при прилагането на ципрофлоксацин при пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Ципрофлоксацин трябва да се избягва при тези пациенти, освен ако потенциалната полза превишава възможния риск. В този случай потенциалната поява на хемолитична реакция трябва 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 ципрофлоксацин-резистентни бактерии при удължаване на времето на лечение и когато се лекуват нозокомиални инфекции и/или инфекции, причинени от *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

### Цитохром P450

Ципрофлоксацин инхибира CYP1A2 и по този начин може да доведе до повишаване на серумните концентрации на едновременно прилагани вещества, които също се метабелизират от този ензим (напр. теофилин, клозапин, ропинириол, тизанидин). Едновременното прилагане на ципрофлоксацин и тизанидин е противопоказано. По тази причина пациентите, приемащи такива вещества едновременно с ципрофлоксацин, трябва да бъдат внимателно мониториран 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:

##### Образуване на хелатни комплекси

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин (перорално) и многовалентни катион-съдържащи лекарства и минерални добавки (напр. калций, магнезий, алуминий, желязо), фосфат-свързващи полимери (напр. севеламер), 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 H<sub>2</sub>-рецепторните блокери.

##### Храна и млечни продукти

Калцият, съдържащ се в храните, не повлиява значимо абсорбцията. Трябва обаче да се избягва едновременният 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.

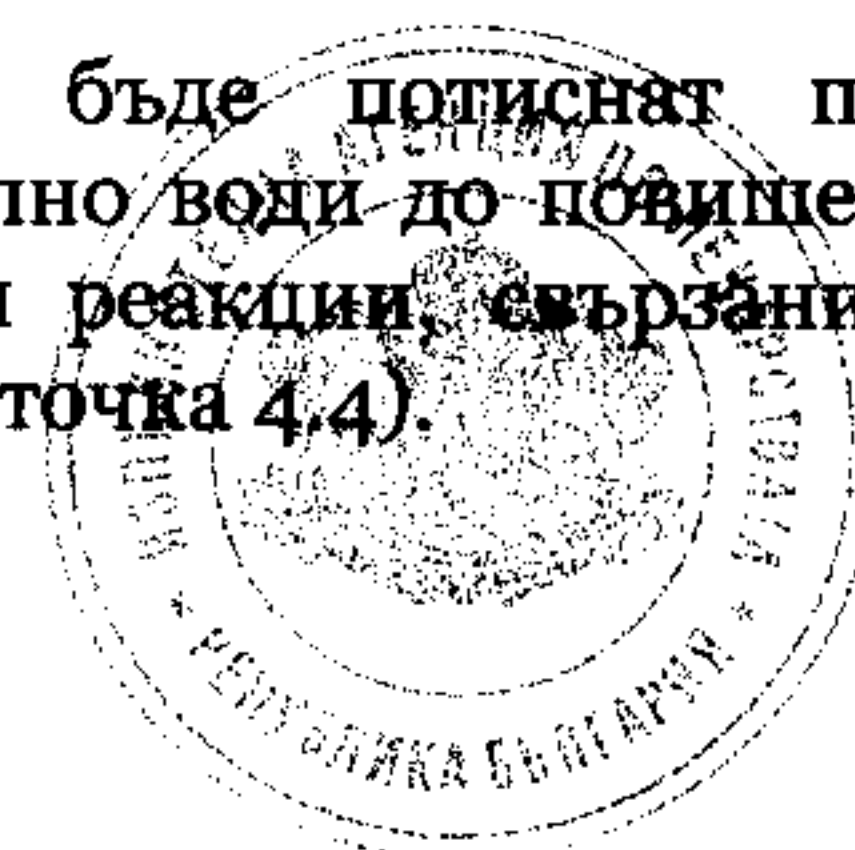
#### Ефекти на ципрофлоксацин върху други лекарствени продукти:

##### 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 C<sub>max</sub>: 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 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.

### Перорални антикоагуланти

Едновременното прилагане на ципрофлоксацин с варфарин може да доведе до повишаване на антикоагулантните му ефекти. Има съобщения за много случаи на повишена антикоагулантна активност при пациенти, приемащи антибиотици, включително флуорохинолони. 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) е трудно да се оцени. Препоръчва се често мониториране на INR по време и непосредствено след едновременното прилагане на ципрофлоксацин с перорално антикоагулантно средство.

### Ропинирол

При клинично проучване е установено, че едновременното прилагане на ропинирол и ципрофлоксацин, умерен инхибитор на изоензима CYP450 1A2, води до повишаване на  $C_{max}$  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).

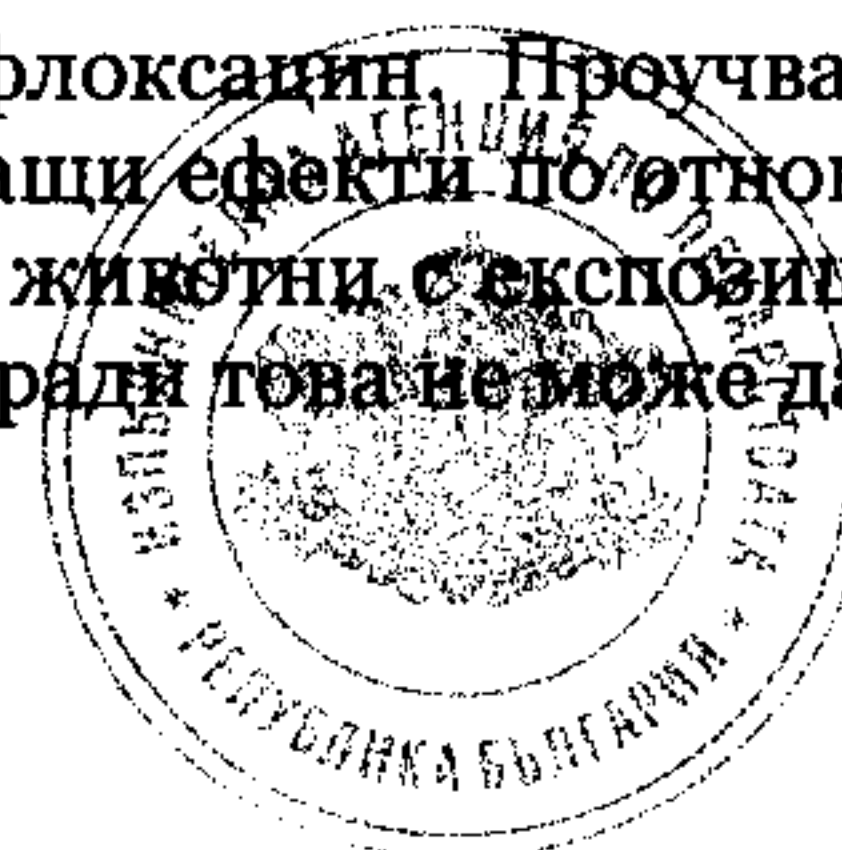
### Клозапин

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 непосредствено след едновременното прилагане с ципрофлоксацин (вж. точка 4.4).

## **4.6 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/фетус (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**

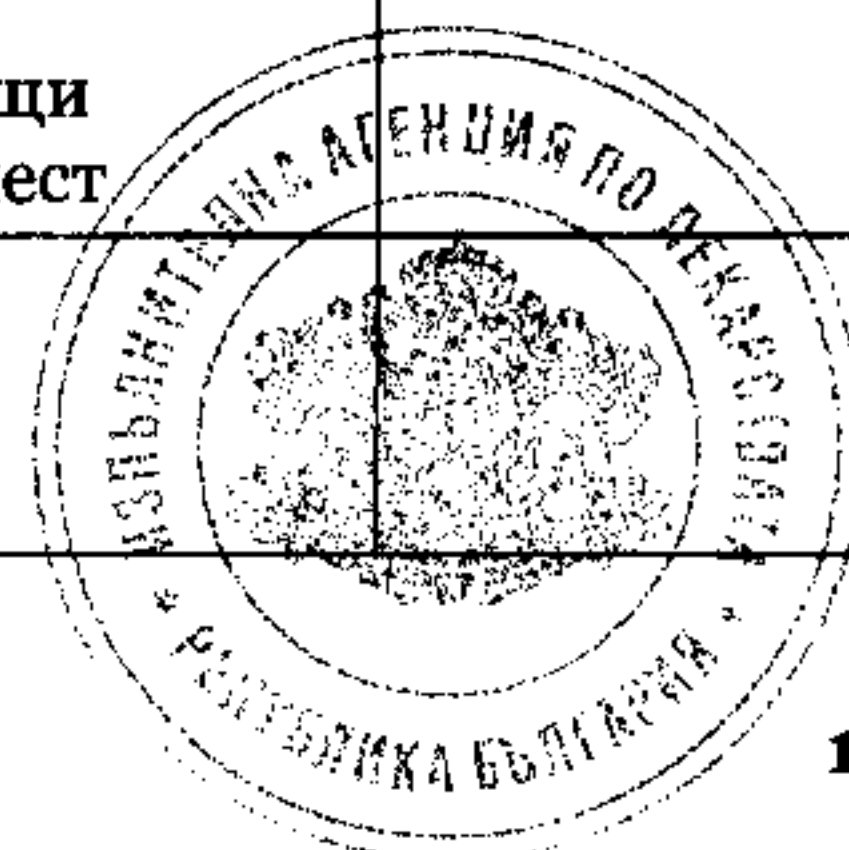
Поради неврологичните си ефекти ципрофлоксацин може да повлияе времето за реакция. По тази причина способността за шофиране и работа с машини може да е нарушена. Това важи особено при комбиниране с алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

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

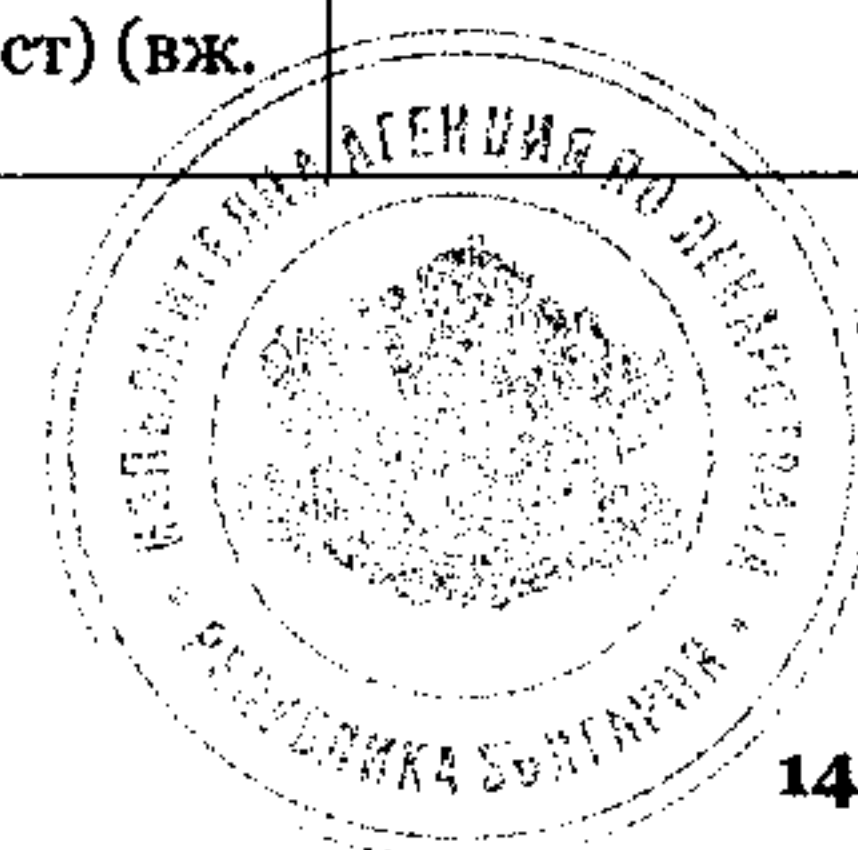
По-долу са представени данните за НЛР за Ципролон от клиничните проучвания и постмаркетинговото наблюдение (перорална, интравенозна и секвенциална терапия), подредени по честота. Анализът на честотата включва данните за перорално и интравенозно приложение на ципрофлоксацин.

Системо-органна класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	Много редки <1/10000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
<b>Инфекции и инфестации</b>		Микотични суперинфекции	Свързан с антибиотик колит (много рядко с възможен фатален изход) (вж. точка 4.4)		
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		Еозинофилия	Левкопения Анемия Неутропения Левкоцитоза Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Хемолитична анемия Агранулоцитоза Панцитопения (животозастрашаваща) Потискане на костния мозък (животозастрашаващо)	
<b>Нарушения на имунната система</b>			Алергична реакция Алергичен оток / ангиоедема	Анафилактична реакция Анафилактичен шок (животозастрашаващ) (вж. точка 4.4) Реакции, наподобяващи серумна болест	
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		Анорексия	Хипергликемия		





<b>Системо- органична класификация</b>	<b>Чести</b> ≥1/100 до <1/10	<b>Нечести</b> ≥1/1000 до <1/100	<b>Редки</b> ≥1/10000 до <1/1000	<b>Много редки</b> <1/10000	<b>С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)</b>
<b>Психични нарушения</b>		Психомоторна хиперактивност/ възбуда	Объркване и дезориентация Реакция на безпокойство Ярки сънища Депресия Халюцинации	Психотични реакции (вж. точка 4.4)	
<b>Нарушения на нервната система</b>		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 Интракраниална хипертония	Периферна невропатия (вж. точка 4.4)
<b>Нарушения на очите</b>			Нарушения на зрението	Нарушения на цветоусещането	
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>			Тинитус Загуба на слуха / увреждане на слуха		Камерна аритмия, удължаване на QT интервала, torsades de pointes*
<b>Сърдечни нарушения</b>			Тахикардия		
<b>Съдови нарушения</b>			Вазодилатация Хипотония Синкоп	Васкулит	
<b>Респираторни, гърдни и медиастинални нарушения</b>			Диспнея (вкл. астматични състояния)		
<b>Стомашно- чревни нарушения</b>	Гадене Диария	Повръщане Стомашно- чревна и коремна болка Диспепсия Газове		Панкреатит	
<b>Хепато- билиарни нарушения</b>		Повишени трансаминази Повишен билирубин	Чернодробно увреждане Холестатичен иктер Хепатит	Чернодробна некроза (много рядко прогресираща до животозастрашаваща чернодробна недостатъчност) (вж. точка 4.4)	



Системо-органна класификация	Чести ≥1/100 до <1/10	Нечести ≥1/1000 до <1/100	Редки ≥1/10000 до <1/1000	Много редки <1/10000	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив Сърбеж Уртикария	Реакции на фото-чувствителност (вж. точка 4.4)	Петехии Еритема мултиформе Еритема нодозум Синдром на Stevens-Johnson (потенциално животозастрашаващ) Токсична епидермална некролиза (потенциално животозастрашаваща)	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната 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) Тубулоинтерстициален нефрит		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Астения Повишена температура	Оток Изпотяване (хиперхидроза)		
Изследвания		Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Абнормни протромбинови нива Повишена амилаза		

\* Тези реакции са съобщавани по време на постмаркетинговия период и са наблюдавани предимно сред пациентите с допълнителни рискови фактори за удължаване QT интервала (вж. точка 4.4).

#### Педиатрични пациенти

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

#### **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 се препоръчва мониториране на бъбречната функция, включващо определяне на рН на урината и ако се налага подкисляване за профилактика на кристалурия. Пациентите трябва да са добре хидратирани.

Само малко количество ципрофлоксацин (<10 %) се елиминира чрез хемодиализа или перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Флуорохинолонови антибактериални средства, АТС код: J01MA02

#### Механизъм на действие:

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

#### Съотношение PK/PD:

Ефикасността зависи основно от съотношението между максималната концентрация в серума ( $C_{max}$ ) и минималната инхибираща концентрация (МИК) на ципрофлоксацин за бактериалния патоген и съотношението между площта под кривата (AUC) и МИК.

#### Механизъм на резистентността:

*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 е вариабилна. 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 непроникливост 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 вещества в този клас и афинитет на транспортните системи към всяко отделно активно вещество. 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-медирана 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
<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> <sup>1</sup>	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

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* – граничните стойности за ципрофлоксацин са свързани с терапия във високи дози.

\* Граничните стойности, които не са свързани с определен вид, са определени основно на база данните за РК/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 чувствителността 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*

*Haemophilus influenzae*\*

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis*\*

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*





<p><i>Salmonella</i> spp.*  <i>Shigella</i> spp.*  <i>Vibrio</i> spp.  <i>Yersinia pestis</i></p>
<p><u>Анаеробни микроорганизми</u>  <i>Mobiluncus</i></p>
<p><u>Други микроорганизми</u>  <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)  <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)  <i>Mycoplasma hominis</i> (\$)  <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)</p>
<p><b>МИКРООРГАНИЗМИ, ПРИ КОИТО ПРИДОБИТАТА РЕЗИСТЕНТНОСТ  МОЖЕ ДА Е ПРОБЛЕМ</b></p>
<p><u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>  <i>Enterococcus faecalis</i> (\$)  <i>Staphylococcus</i> spp. (2)</p>
<p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>  <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>*</p>
<p><u>Анаеробни микроорганизми</u>  <i>Peptostreptococcus</i> spp.  <i>Propionibacterium acnes</i></p>
<p><b>ДОКАЗАНО РЕЗИСТЕНТНИ МИКРООРГАНИЗМИ</b></p>
<p><u>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</u>  <i>Actinomyces</i>  <i>Enterococcus faecium</i>  <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</u>  <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Анаеробни микроорганизми</u></p>



### С изключение на написаните по горе

#### Други микроорганизми

*Mycoplasma*

*Ureaplasma urealyticum*

\* Клиничната ефикасност е доказана за чувствителните изолати при установени клинични показания

+ Честота на резистентност  $\geq 50\%$  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. Препоръчаното 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 видове 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 ( $C_{max}$ ) 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 на 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 уrogenиталния 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: дезетиленеципрофлоксацин (М 1), сулфоципрофлоксацин (М 2), оксоципрофлоксацин (М 3) и формилципрофлоксацин (М 4). Метаболитите имат антимикробна активност *in-vitro*, но по-слаба в сравнение с изходното вещество. Знае се, че ципрофлоксацин е умерен инхибитор на СУР 450 1А2 изо-ензимите.

### Елиминирание

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.

<b>Екскреция на ципрофлоксацин (% от дозата)</b>		
	<b>Перорално приложение</b>	
	<b>Урина</b>	<b>Фекалии</b>
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 едно проучване при деца  $C_{max}$  и AUC не са зависели от възрастта (над едногодишна възраст). Не е наблюдавано значимо повишаване на  $C_{max}$  и AUC след многократно прилагане (10 mg/kg три пъти на ден).

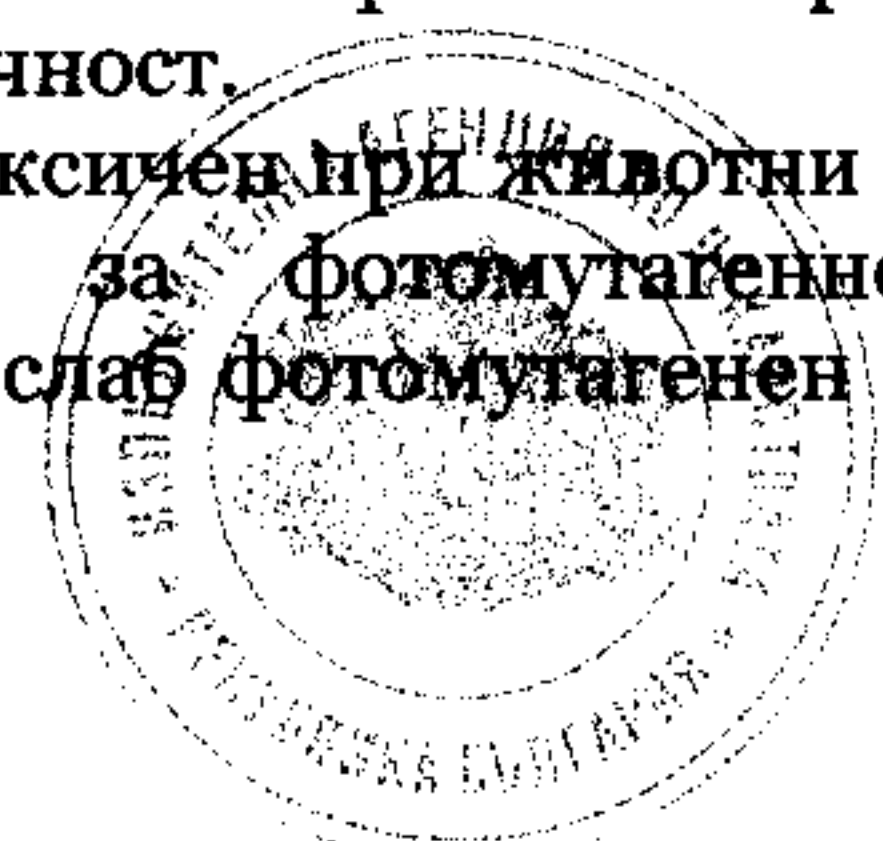
При 10 деца с тежък сепсис  $C_{max}$  е била 6,1 mg/L (интервал 4,6 – 8,3 mg/L) след едночасова интравенозна инфузия на доза 10 mg/kg при деца на възраст под 1 година в сравнение с 7,2 mg/L (интервал 4,7 – 11,8 mg/L при деца на възраст между 1 и 5 години. Стойностите на AUC за съответните възрастови 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 бионаличността 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 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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Всяка филмирана таблетка Ципролон съдържа микрокристална целулоза, царевично нишесте, хидрогенизирано растително масло, натриев нишестен гликолат, колоиден силициев диоксид, магнезиев стеарат, талк, титанов диоксид (E 171), полиетилен гликол, хипромелоза, симетикон, полиакрилатна дисперсия (съполимер на метакрилова киселина – етилакрилат).

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални условия съхранение**

Да се съхранява под 25°C!

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/ Al блистери с 10 филмирани таблетки в картонена кутия с листовка за пациента. Големина на опаковката x 10 таблетки.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

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

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Име: **Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.**

☑Адрес: Estrada do Rio da Mó n.º 8, 8A e 8B – Fervença  
2705-906 Terrugem SNT

🌐Страна Португалия

☎Телефон: +351 219 608 410

☎Факс: +351 219 615 102

✉E-mail: [geral@hikma.pt](mailto:geral@hikma.pt)

## **8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Декември, 2008 г.

