

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	5563, 5564 28.06.02г
621/28.05.02	<i>[Signature]</i>

## Кратка характеристика на продукта

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ciprobay® 250 (таблетки с филмово покритие)

Ciprobay® 500 (таблетки с филмово покритие)

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

#### *Ciprobay® 250*

1 таблетка с филмово покритие съдържа: 291 mg  
Ciprofloxacinhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O, съответстващи на 250 mg  
Ciprofloxacin (ципрофлоксацин).

#### *Ciprobay® 500*

1 таблетка с филмово покритие съдържа: 582 mg  
Ciprofloxacinhydrochlorid 1 H<sub>2</sub>O, съответстващи на 500 mg  
Ciprofloxacin (ципрофлоксацин).

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с филмово покритие.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

##### При възрастни:

Неусложнени и усложнени инфекции, причинени от патогенни микроорганизми, чувствителни към ципрофлоксацина.

##### Инфекции:

на дихателните пътища. При пневмококови пневмонии за амбулаторно лечение Ciprobay да не се използва като лекарство средство на първия избор. Използването на Ciprobay се препоръчва обаче при така наречените проблемни причинители (напр. *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*);

на средното ухо (otitis media), на параназалните синуси (sinusitis), по-специално ако те са причинени от грамотрицателни организми, включително *Pseudomonas* или *Staphylococcus*. **Поради това Ciprobay не е показан за лечение на остра ангина (Angina tonsillaris);**

на очите;

на бъбреците и/или горния уринарен тракт;

на половите органи, включително аднексит, гонорея и простатит;

Ciprobay е неефективен срещу *Treponema pallidum*.



на коремната кухина (напр. бактериални инфекции на стомашно-чревния тракт, на жлъчните пътища, при перитонит);  
на кожата и меките тъкани;  
на костите и ставите.

#### Сепсис

Инфекции или застрашаващ риск (профилактика) при пациенти с отслабена имунна система (напр. пациенти на имunosупресивно лечение, респ. със състояние с неутропения).

За селективно почистване на червата при имunosупресирани пациенти.

#### При деца и подрастващи:

За лечение на остра белодробна екзацербация при инфекция с *P. aeruginosa* с цистична фиброза при деца и младежи на възраст от 5-17 години, ако не може да се използват по-ефективни парентерални възможности за лечение. Не се препоръчва употребата на Ciprobaу при други индикации.

#### При антракс:

*За незабавна терапия и за лечение на антракс след инхалиране на причинителите Bacillus anthracis. Ефективността на Ciprobaу при антракс е доказана експериментално (виж Раздел 5 – Фармакологични свойства).*

Трябва да се спазват официалните препоръки за подходяща употреба на антибиотици.

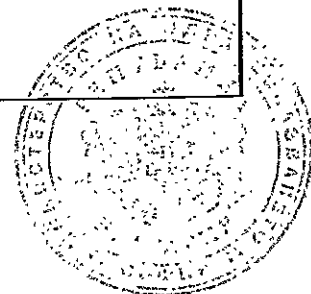
## 4.2 Дозировка и начин на приложения

### Дозировка

### Възрастни:

Ако не е предписано по друг начин, се препоръчват следните ориентировъчни дози (табл. 1):

Показания	Единични/Дневни дози при възрастни (mg Ciprofloxacin) 2 пъти дневно на интервал от 12 часа или 3 пъти дневно на интервал от 8 часа
Инфекции на дихателните пътища* - според тежестта и причинителя Инфекции на пикочните пътища - остри, некомплицирани - цистит при жени (преди менопаузата) - усложнени	2 x 200-400 2 x 250-500 2 x 125 до 1-2 x 250 единична доза 250 2 x 200
Гонорея - екстрагенитална - остра, некомплицирана	2 x 125 единична доза 250
Диария	1-2 x 500



Други инфекции\* (виж показанията)

2 x 500

Табл. 1: Препоръчителни единични/дневни дози при възрастни  
 \* При особено тежки, животозастрашаващи инфекции, по-специално при участие на *Pseudomonas*, стафилококи или стрептококи, напр. причинени от стрептококи пневмонии, рецидивиращи белодробни екзацербации при муковисцидозни пациенти, инфекции на костите и ставите, сепсис, перитонит, препоръчителните дози са 2 x 750 mg ципрофлоксацин.

При инфекции на уро-гениталния тракт, причинени от хламидии, дозата може да се увеличи на 2 x 750 mg.

При некомплицирани инфекции на пикочните пътища и стомашно-чревни инфекции дози до 500 mg орално могат да се дават и като единична дневна доза.

Ако пациентът не е в състояние да взема таблетки с филмово покритие, се препоръчва да се започне терапия с интравенозната форма на ципрофлоксацин.

Веднага след интравенозното лечение е възможна по-нататъшна перорална терапия.

#### Пациенти в напреднала възраст:

Пациенти в по-напреднала възраст трябва да получават възможно най-ниски дози в зависимост от тежестта на тяхното заболяване и креатининовия клирънс.

#### Деца и подрастващи:

Клиничните и фармакологичните данни подкрепят употребата на ципрофлоксацин при деца и подрастващи на възраст от 5 до 17 години с остра белодробна екзацербация, свързана с инфекция с *P. aeruginosa*, на цистична фиброза при доза от 2 x дневно 15(-20) mg/kg (максимално 1500 mg/ден) или 3 x дневно 10 mg/kg i.v. (максимално 1200 mg/дневно).

#### При антракс:

*Възрастни: 2 пъти дневно 500 mg (2 пъти дневно 1 таблетка Ciprobay, респ 2 пъти дневно 2 таблетки Ciprobay 250)*

*Деца: 2 пъти дневно 15 mg/kg телесно тегло.  
 Да не се надвишава при деца максималната дневна доза от 500 mg.*

*Лечението трябва да започне незабавно след предполагаемо или доказано инхалиране на причинители на антракс.*



Може да се приеме наличие на терапевтична ефективност след прилагане на тези дози въз основа на чувствителността на причинителите *in vitro* или на съответното очаквано ниво в плазмата

Ограничена бъбречна или чернодробна функция:

*Възрастни.*

1. Ограничена бъбречна функция

- креатининов клирънс: между 31 и 60 ml/min. респ.  
 концентрация на креатинин в серума: между 1,4 и 1,9 mg/100 ml  
 перорална доза: макс. 1000 mg ципрофлоксацин  
 дневно  
 венозна доза: макс 800 mg ципрофлоксацин дневно

- креатининов клирънс:  $\leq 30$  ml/min респ.  
 серумна концентрация на креатинин:  $\geq 2$  mg/100 ml  
 перорална доза: макс. 500 mg ципрофлоксацин  
 дневно  
 венозна доза: макс. 400 mg ципрофлоксацин дневно

2. Увредена бъбречна функция + хемодиализа

Дозировка както при т. 1, в дните с диализа: непосредствено след диализата.

3. Увредена бъбречна функция + CAPD с перитонит

4 x дневно на интервал от 6 часа 500 mg (респ. 2 таблетки по 250 mg всяка).

Алтернативно може да се прибави инфузионен разтвор Ciprobaу към диализата (интраперитонеално): 4 x дневно на интервали от 6 часа 50 mg ципрофлоксацин на литър диализат.

При това показание съществуват ограничени клинични данни с много малък брой пациенти. За да бъдат достигнати достатъчно високи концентрации на ципрофлоксацин в перитонеума, Ciprobaу трябва да се приложи в по-голяма доза. Поради това пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции. При появата на важни нежелани ефекти или симптоми на предозиране, дозата трябва да бъде намалена или Ciprobaу да се изключи от лечението.

4. Увредена чернодробна функция

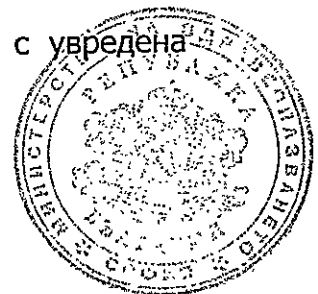
Не е необходимо специално определяне на дозата.

5. Увредена бъбречна и чернодробна функция

Определяне на дозата както при т. 1, евентуално отчитане на концентрациите на ципрофлоксацина в серума.

*Деца и подрастващи*

Не е проучвана дозировката при деца и подрастващи с увредена функция на бъбреците и черния дроб.



#### Начин на приложение

Таблетките се поглъщат несдъвкани с течност. Те могат да се приемат независимо от времето на хранене. Приемът на празен стомах ускорява поемането на активната съставка.

#### Продължителност на лечението

##### *Възрастни:*

Продължителността на терапията зависи от тежестта на заболяването както и от клиничното и микробиологичното му протичане. По принцип лечението трябва да продължи минимум 3 дни след понижаване на температурата или подобряване на клиничните симптоми.

#### Средна продължителност на лечение:

1 ден при остра неусложнена гонорея и цистит,  
до 7 дни при инфекциите на бъбреците, пикочните пътища и коремната кухина,  
през целия период на неутропения при пациенти с отслабена имунна защита,  
максимално до 2 месеца при остеомиелит и  
7-14 дни при всички други инфекции.

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

Причинени от хламидии инфекции трябва да бъдат лекувани също минимум 10 дни.

##### *Деца и подрастващи*

Продължителността на лечението при деца и подрастващи (5-17 години) с остра белодробна екзацербация на цистична фиброза, причинена от *P. aeruginosa*, е 10-14 дни.

#### При антракс:

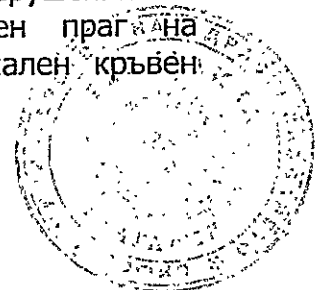
- 60 дни при незабавна терапия и за лечение на инфекции след инхалиране на причинители на антракса.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към ципрофлоксацин или други хинолонови химиотерапевтици.

#### **4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

При епилептици и пациенти с предшестващи нарушения на централната нервна система (ЦНС) (напр. понижен праг на възбудимост, анамнестични данни за припадъци, намален кръвен



поток към мозъка, увредена мозъчна структура или удар) Ciprobaу трябва да бъде използван само, ако ползите от лечението превишават рисковете, тъй като тези пациенти са изложени на опасност от нежелани реакции от страна на ЦНС.

В някои случаи може да се появят психотични реакции при първото приложение на Ciprobaу (до опити за самонараняване). В тези случаи трябва незабавно да се прекрати прилагането на Ciprobaу и да се уведоми лекуващия лекар.

При поява на тежка и персистираща диария по време на или след лечението трябва да се консултира лекар, тъй като този симптом може да прикрива сериозно чревно заболяване (напр. животнозастрашаващ псевдо-мембранозен колит, с възможен фатален изход), изискващ незабавно лечение. При тези случаи лечението с Ciprobaу трябва да бъде спряно и да започне подходящо лечение (напр. Vancomycin орално, 4 x 250 mg дневно). Противопоказни са лекарствени средства, които подтискат перисталтиката.

В единични случаи при едновременното лечение с флуорхинолони е възможна поява на тендинит, евентуално с руптура на сухожилия (напр. на Ахилесовото сухожилие). Такива наблюдения се правят предимно при пациенти в напреднала възраст, които преди това са били системно лекувани с кортикостероиди. При съмнение за възпаление на сухожилие лечението с Ciprobaу трябва да бъде спряно незабавно, да се избягва физическо натоварване и евентуално да се започне ръководено от лекар лечение.

Независимо от факта при лечението с Ciprobaу много рядко настъпва фоточувствителност, пациенти, които се лекуват с Ciprobaу, не бива да се излагат ненужно на влиянието на слънчевата светлина и облъчвания с ултравиолетова светлина (високопланинско слънце, солариум). Лечението трябва да се прекъсне при поява на реакции на фоточувствителност (напр. кожни реакции, наподобяващи кожно изгаряне).

В редки случаи, отчасти още след първата апликация настъпват реакции на свръхчувствителност (до анафилактични/анафилактични реакции). В тези случаи Ciprobaу трябва незабавно да се спре и да се потърси лекарско лечение (напр. шокова терапия).

#### *Приложение при деца и подрастващи.*

Както и при другите инхибитори на гиразата, и ципрофлоксацинът предизвиква увреждания в носещите тежести стави на млади животни. Оценката на данните за сигурност при пациенти на възраст под 18 години с преимуществено цистична фиброза (муковисцидоза) дават указания за увреждания на ставите/хрущялната тъкан.

Днешните познания поддържат употребата на ципрофлоксацин при лечение на акутни, причинени от *P. aeruginosa* инфекциозни белодробни екзацербции на цистична фиброза при деца и подрастващи на възраст от 5 до 18 години; за употребата му при деца и подрастващи с други инфекции, както и при деца под 5 години



досега няма достатъчно данни. Ето защо при други инфекции и генерално при деца под 5 години ципрофлоксацин не бива да се прилага.

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

*Ciprobay/съдържащи желязо препарати/антацидни средства и препарати с висок буферен капацитет, съдържащи магнезий, алуминий или калций*

Едновременното прилагане на Ciprobay и някой от горепосечените препарати намалява резорбирането на ципрофлоксацин; същото се отнася и до сукралфат, съдържащите диданозин вирустатичи, перорални хранителни разтвори, както и големи количества млечни продукти. Поради това Ciprobay следва да се прилага 1-2 часа **преди** или минимум 4 часа **след** поемането на тези продукти. Това ограничение не важи за антацидни препарати от типа на рецепторните H<sub>2</sub>-блокери.

*Ciprobay/Xanthine*

Едновременното приложение на Ciprobay и теофилин може да доведе до нежелано повишаване нивото на теофилина в серума. При такова лечение е възможна появата на причинени от теофилина нежелани ефекти. Ако едновременното приложение на двата препарата е неизбежно, трябва да се провери серумната концентрация на теофилина и дозата му съответно да бъде намалена. При едновременно приложение на Ciprobay и кофеин, респ. пентоксифилин има данни за повишена концентрация в серума на тези деривати на ксантина.

*Ciprobay/нестероидни антифлогистици*

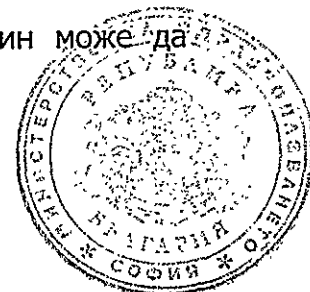
Проучване при животни доказват, че комбинацията от много високи дози хинолони (инхибитори на гиразата) и някои нестероидни противовъзпалителни средства (но не ацетилсалицилова киселина) може да предизвика поява на гърчове.

*Ciprobay/Ciclosporin*

Наблюдавано е преходно повишаване нивото на серумния креатинин, когато са прилагани едновременно Ciprobay и циклоспорин. Поради това при тези пациенти е необходимо да се проверяват често (два пъти седмично) серумните концентрации на креатинина.

*Ciprobay/Warfarin*

Едновременното приложение на Ciprobay и варфарин може да усилва действието на варфарин.



*Ciprobay/Glibenclamid*

В редки случаи едновременното приложение на Ciprobay и глибенкламид може да усилва действие на глибенкламид (хипогликемия).

*Ciprobay/Probenecid*

Пробенецид оказва влияние върху бъбречното екскретиране на ципрофлоксацин. Едновременното приложение на пробенецид и Ciprobay повишава серумните концентрации на ципрофлоксацин.

*Ciprobay/Metoclopramid*

Метоклопрамид ускорява абсорбирането на Ciprobay (перорално), което води до скъсяване на времето до постигане на максимални концентрации в плазмата. Не е наблюдаван ефект върху бионаличността на ципрофлоксацин.

✓ *Ciprobay/Mexiletin*

Едновременното приложение на двата препарата може да доведе до повишени концентрации на мексилетин.

✓ *Ciprobay/Phenytoin*

При едновременно прилагане на двата препарата са постъпили данни както за намалени, така и за повишени концентрации на фенитоина в серума.

✓ *Ciprobay/Diazepam*

Тъй като при едновременна употреба на двете лекарствени средства са постъпили данни както за намален клирънс на диазепам, така и за удължен период на полуразпад на диазепам, се препоръчва внимателно наблюдение на терапията с диазепам.

✓ *Ciprobay/Methotrexat*

При едновременното лечение с двете лекарствени средства чрез конкурентивното задържане на тубуларната секреция на метотрексат могат да се повишат неговите нива в плазмата. Тъй като това може да доведе до повишен риск от предизвикани от метотрексата токсични реакции, пациентите трябва да бъдат наблюдавани особено внимателно.

**4.6 Бременност и кърмене**

Ciprobay не бива да се предписва на бременни и кърмещи жени, тъй като няма данни за безвредността на лекарственото средство при тази група пациенти, а въз основа на проучванията при животни не може изцяло да се изключи възможността лекарството да причини увреждане на ставния хрущял при развиващия се организъм.





Проучванията при животни не дават данни за тератогенни ефекти (малформации).

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

Дори когато Ciprobay 250/500 се приема точно по лекарско предписание, той може да повлияе скоростта на реакция до такава степен, че да увреди способността за шофиране, работа с машини или работа без сигурна опора на тялото. Това се отнася в засилена степен в началото на лечението, при повишаване на дозата и при смяна на лекарствени препарати, както и при взаимодействие с алкохол.

#### 4.8 Нежелани ефекти

##### Организъм като цяло:

Понякога: чувство на слабост. Продължителната и повторна употреба може да доведе до суперинфекции с резистентни бактерии или гъбички.

Рядко: лекарствена треска, анафилактични/анафилактоидни реакции (напр. отоци на лицето, седалището и ларинкса; затруднено дишане до животозастрашаващ шок), отчасти и след първия прием.

Много рядко: реакции, подобни на серумна болест, влошаване на симптомите на Myasthenia gravis.

##### Нервна система:

Понякога: главоболие, виене на свят, умора, безсъние, възбуда, обърканост.

Рядко: халюцинации, потене, смущения в периферните възприятия, страхова психоза, кошмари, депресии, тремор, гърчове.

Много рядко: несигурна походка, повишаване на вътречерепното налягане, психотични реакции (до опити за самонараняване), отчасти и след първия прием.

##### Стомашно-чревен тракт:

Често: гадене, диария.

Понякога: повръщане, увредено храносмилане, болки в корема, подуване на стомаха, загуба на апетит.

Много рядко: псевдомембранозен колит, хепатит, чернодробна некроза до животозастрашаващо спиране функцията на черния дроб.

##### Сърдечно-съдова система:

Рядко: сърцебиене, мигрена, загуба на съзнание, вълни, периферни отоци.



**Кръвна и лимфна система:**

- Понякога: еозинофилия, левкоцитопения.  
 Рядко: анемия, гранулоцитопения, левкоцитоза, промени в стойностите на протромбина, тромбоцитопения, тромбоцитоза.  
 Много рядко: хемолитична анемия, панцитопения, агранулоцитоза.

**Двигателна система:**

- Понякога: болки в ставите.  
 Рядко: болки в мускулите, подуване на ставите.  
 Много рядко: тендинит, тендовагинит, руптура на сухожилията.

**Кожа:**

- Често: кожни обриви.  
 Понякога: сърбеж, уртикария.  
 Рядко: фоточувствителност.  
 Много рядко: петехии, хеморагични були и малки възелчета (папули) с образуване на крусти като израз на участие на съдовете (васкулити), Erythema nodosum, Erythema exsudativum multiforme minor до тежки форми на протичане (синдром на Stevens-Johnson, епидермална некролиза (синдром на Lyell)).

**Сетивни органи:**

- Понякога: промени във вкуса и обонянието.  
 Рядко: шум в ушите, преходна глухота (особено при високите честоти), загуба на вкусово усещане, това обикновено е обратимо след прекъсване на терапията.

**Уро-генитална система:**

- Рядко: интерстициален нефрит, преходно ограничение на бъбречната функция до преходен отказ на бъбречната дейност.

**Лабораторни стойности:**

- Понякога: особено при пациенти с вече увреден черен дроб повишаване на трансаминазите и алкалната фосфатаза, в редки случаи до холестатичен иктерус, преходно повишаване стойностите на уреята, креатинина или билирубина в серума.  
 Рядко: хипергликемия, кристалурия или хематурия.

**4.9 Предозиране**

При остро предозиране са наблюдавани единични случаи на обратима бъбречна токсичност. Затова наред с рутинните мерки



при спешни случаи се препоръчва и контрол на бъбречната функция. За намаляване на резорбирането на ципрофлоксацин се препоръчва приемане на антацидни средства, съдържащи магнезий и калций. Само много малки количества ципрофлоксацин (< 10%) се отделят от организма посредством хемодиализа или перитонеална диализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Ципрофлоксацин е антибиотик от класа на флуорхинолоните (ATC Code: J 01 MA 02).

### *Начин на действие:*

Флуорхинолон със силно бактерицидно действие не само по време на пролиферативната фаза, но и във фазата на покой на бактериите.

### *Механизъм на действие:*

По време на пролиферативната фаза на бактерията се осъществява сегментно спирализиране и деспирализиране на хромозомите. Решаваща роля в този процес играе ензимът ДНК-гираза. Ciprobay инхибира ензима ДНК-гираза, като блокира метаболизма на бактерията, така че жизнено важната информация не може да се чете по-нататък от бактериалната хромозома.

### *Спектър на действие:*

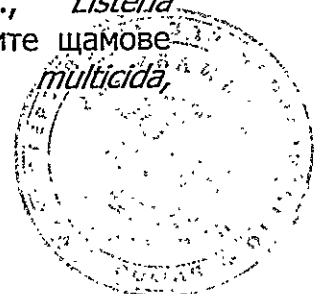
Ципрофлоксацин действа ин-витро при концентрации в серума, които се достигат след поемане на препоръчаните дози, срещу голям брой грамтрицателни причинители, включително *Pseudomonas aeruginosa*. Неговото действие обхваща и грамположителни патогени, напр. стафилококи и стрептококи; анаеробните бактерии по принцип са по-малко чувствителни. МНК-breakpoints за ципрофлоксацина, които разграничават чувствителните причинители от средно чувствителните и средно чувствителните от резистентните патогени възлизат според NCCLS и DIN на  $S \leq 1 \text{ mg/l}$ , респ. на  $R \geq 4 \text{ mg/l}$ .

За Ciprobay е доказана ин-витро-активност и ефективност при клинична употреба при съответните индикации за следните видове патогени:

По принцип чувствителни са:

*Corinebacterium* spp., *Staphylococcus aureus* (чувствителност към Methicillin);

*Edwardsiella tarda*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Eschecheria coli*, *Haemophilus influenzae* (вкл. резистентни щамове към  $\beta$ -лактам), *Haemophylus parainfluenzae*, *Hafnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella* spp., *Listeria monocytogenes*, *Moraxella catarrhalis* (вкл. резистентните щамове към  $\beta$ -лактам), *Neisseria meningitis*, *Pasteurella multocida*,



*Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella spp., Serratia liquefaciens, Shigella spp., Vibrio spp., Yersinia enterocolitica.*

Причинители със средна чувствителност са:

*Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus* ( $\beta$ -хемолизиращи Gr.A), *Streptococcus* ( $\beta$ -хемолизиращи Gr.B), *Streptococcus agalactiae, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes*, стрептококи *Viridans*;  
*Alcaligenes spp., Flavobacterium meningosepticum, Serratiamarcescens; Garnerella vaginalis, Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.;*  
*Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium tuberculosis, Chlamidia spp., Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum.*

Най-често резистентни са:

*Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus* (резистентни към Methicillin),

*Nocardia asteroides*

*Bacteroides*

Честотата на придобитата резистентност може при определени видове да варира по място и време. Преди всичко при лечението на тежки инфекции от значение е познаването на локалната ситуация на резистентност.

*Развитие на резистентност.*

Проучвания in-vitro са показали, че резистентност към Ciprobay се развива в общи линии бавно и постепенно (тип multiple step). Развитие на плазмид-медирана резистентност, както към  $\beta$ -лактамни антибиотици, аминогликозиди и тетрациклини, при Ciprobay не е доказано.

Тъй като механизмът на действие на хинолоните се различава от този на другите класове антибиотици, чувствителните към ципрофлоксацин патогени, които са развили резистентност към други антибиотици, като напр.  $\beta$ -лактамни антибиотици, аминогликозиди, тетрациклини, макролидни или пептидни антибиотици, сулфонамиди, триметоприм или нитрофуранови деривати, запазват най-общо своята чувствителност към ципрофлоксацин. Бета-лактамазите или промените в свързващите пеницилина белтъци, не оказват никакво влияние върху активността на ципрофлоксацин.

В групата на хинолоните съществува широка успоредна резистентност. Обаче поради добре изразената първична чувствителност на повечето микроорганизми към ципрофлоксацин, успоредната резистентност при това лекарство е по-слабо изразена.



### *Комбинация с други антибиотици*

Възможно е комбинираното прилагане на ципрофлоксацин с друг антибиотик. Ин-витро проучвания, проведени с най-чувствителните патогени, при които е използван Ciprobay в комбинация с  $\beta$ -лактамни антибиотици и аминогликозиди, показват на първо място допълнителни или индиферентни ефекти, относително рядко синергетични повишения на ефективността и много рядко антагонистични ефекти.

Възможни са следните комбинации с други лекарства:

Псевдомонас:	Azlocillin, Ceftazidim
Стрептококи:	Mezlocillin, Azlocillin, други действени $\beta$ -лактамни антибиотици
Стафилококи:	$\beta$ -лактамни антибиотици, по-специално Isoxazylopenicilline, Vancomycin
Анаеробни:	Metronidazol, Clindamycin

### *Ципрофлоксацин при антракс*

За оценка на терапевтичната ефективност при човека като заместител са използвани установени при човека серумни концентрации, като така наречените сурогатни параметри за употребата на Ciprobay след инхалиране на причинители на антракс.

При възрастни и деца след прилагането на препоръчителните дози ципрофлоксацин са достигнати средно плазмени нива, които са равни или са над тези при маймуните Rhesus, които са инхалирали спори на антракса и след това са били лекувани с ципрофлоксацин. Разликата в смъртността на лекуваните с Ciprobay животни в сравнение с нелекуваната контролна група е статистически значима в полза на лекуваните животни ( $p=0.001$ ).

Фармакокинетиката на ципрофлоксацина при човека е много добре проучена.

При възрастни в Steady State след перорален прием на 500 mg ципрофлоксацин на всеки 12 часа са измерени върхови серумни нива от порядъка на 2,97  $\mu\text{g/ml}$ , след интравенозна апликация на 400 mg на всеки 12 часа – 4,56  $\mu\text{g/ml}$ . И в двата случая в Steady State 12 часа след последната апликация така наречените Trough-нива са били измерени на 0,2  $\mu\text{g/ml}$ .

При 10 деца на възраст от 6 до 16 години след двукратна инфузия (вливане) на 10 mg/kg телесно тегло в продължение на 30 мин. в интервал от 12 часа са достигнати върхови концентрации в серума от порядъка на 8,3  $\mu\text{g/ml}$ , Trough-концентрациите са били между 0,09 и 0,26  $\mu\text{g/ml}$ . В края на инфузията децата са приемали



перорално Ciprobay в доза от 15 mg/kg. След първия орален прием са измерени средни върхови нива от 3,6 µg/ml.

Съществуват ограничени данни за поносимостта към препаратата след продължително лечение на деца, включително и за ефектите върху хрущялната тъкан.

В едно плацебо-контролирано проучване маймуни Rhesus са били изложени средно на една инхалирана доза от 11 LD<sub>50</sub> (около 5,5 x 10<sup>5</sup>, широта на обхвата 5-30 LD<sub>50</sub>). Минималната концентрация за инхибиране (МНК<sub>50</sub>) за използвания щам *B. anthracis* на интервал от 12 часа е определена на 0,08 µg/ml. След перорален прием на 125 mg ципрофлоксацин на интервал от 12 часа в продължение на 30 дни към времето T<sub>max</sub> (1 час след приема), концентрациите в серумните нива в Steady State са достигнали от 0,98 µg/ml до 1,69 µg/ml. Средните серумни нива 12 часа след приема, така наречените Trough-нива, са между 0,12 и 0,19 µg/ml.

Била е проведена терапия 24 часа след излагане на влиянието на спори на антракс. Смъртността при животните, които са били лекувани перорално в продължение на 30 дни, е била значително по-ниска (1 от 9 животни) в сравнение с групата, лекувана с плацебо (9 от 10 животни). Разликата е значително (p=0.001). Едното лекувано с ципрофлоксацин животно, е починало след 30-дневното лечение.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### *Резорбция*

След перорален прием ципрофлоксацин се резорбира главно от дуоденума и горната част на тънкото черво и достига след 60-90 минути максимални серумни концентрации.

### *Серумни концентрации*

Таблица 2 съдържа стойности на серумни концентрации в mg/l след орално приложение на Ciprobay

СЕРУМНИ КОНЦЕНТРАЦИИ (MG/L) СЛЕД ПЕРОРАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ							
	Време след начало на инфузията (часове)						
	0,5	1	2	4	8	12	
250 mg орално	0,9	1,3	0,9	0,5	0,3	0,2	
500 mg орално	1,7	2,5	2,0	1,3	0,6	0,4	

Табл. 2 Серумни концентрации след перорално приложение

Разпределените количества на ципрофлоксацин възлизат на 2-3 l/kg в "Steady State".

*Свързване на протеина*



Тъй като свързването на ципрофлоксацин с белтъка е много ниско (20-30 %) и субстанцията присъства в плазмата предимно в нейонизирана форма, субстанцията може да дифундира свободно в екстраваскуларното пространство. По този начин концентрациите могат значително да надхвърлят съответните серумни нива в определени телесни течности и тъкани.

#### *Метаболизъм/елиминиране*

Ципрофлоксацин се отделя най-общо непроменен, като по-голямата част се елиминира ренално (табл. 3). Бъбречният клирънс е между 3 и 5 mL/min/kg, общият клирънс възлиза на 8-10 mL/min/kg. Ципрофлоксацин претърпява както гломерулна филтрация, така и тубуларна секреция.

Открити са незначителни концентрации на четири метаболити в тялото, чиято активност обаче е значително по-ниска от тази на ципрофлоксацин.

Отделяне (в % на доза ципрофлоксацин) перорално приложение		
	урина	фекалии
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболити	11,3	7,5

Табл. 3: Отделяне на ципрофлоксацин

1 % от приетата доза се екскретира чрез жлъчката. Наличността на ципрофлоксацин в жлъчката е във високи концентрации.

#### *Период на елиминационен полуразпад (в серума)*

Периодът на елиминационен полуразпад на ципрофлоксацин е между 3 и 5 часа, както след перорален прием, така и след венозно приложение.

Тъй като ципрофлоксацин се отделя не само ренално, но и в значителна степен чрез червата, единствено силно ограничена ренална функция може да доведе до повишени периоди на елиминационен полуразпад в серума до 12 часа.

#### *Бионаличност*

След перорален прием ципрофлоксацин се резорбира бързо и добре. Въпреки ефекта на първо преминаване оралната бионаличност е около 70-80 %.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### *Остра токсичност*

Острата токсичност на ципрофлоксацин може да бъде оценена като изключително ниска след орален прием: LD<sub>50</sub> между 2500 и



5000 mg/kg според вида животни. След венозна инфузия LD<sub>50</sub> възлиза на 125-290 mg/kg според вида на животното.

*Проучвания върху подостра поносимост над 4 седмици*

*Перорално приложение:* Плъхове са понесли без увреждания дози до 100 mg/kg вкл. При кучета са били наблюдавани псевдоалергични реакции вследствие освобождаване на хистамин.

*Парентерално приложение:* В групата с най-високи дози при всеки отделен случай (плъхове с доза от 80 mg/kg и маймуни с доза от 30 mg/kg) в седимента на урината са установени кристали, съдържащи ципрофлоксацин. Установени са също така промени на отделни бъбречни тубули с типични реакции тип "чуждо тяло", дължащи се на преципитати, наподобяващи кристали.

Наблюдаваните тубуларни промени не бива да се интерпретират като първичен токсичен ефект на Ciprobay (както напр. при аминоклюкозидите), а като вторични възпалителни реакции тип "чуждо тяло", дължащи се на преципитация на кристален комплекс в дисталната бъбречна тубуларна система (срв. също с проучванията на субхроничната и хроничната токсичност).

*Проучвания върху субхронична поносимост над 3 месеца*

*Перорално приложение:* Всички дози до 500 mg/kg вкл. се понасят при плъхове добре и без увреждания. При маймуни са наблюдавани кристалурия и промени в дисталните бъбречните тубули при групата с най-високи дози (135 mg/kg).

*Парентерално приложение:* Въпреки че промените в бъбречните тубули, наблюдавани при плъхове, са много леки, те са установени във всяка група. При маймуните те са установени само в групата с най-високи дози (18 mg/kg) и са свързани с леко намален брой еритроцити и стойности на хемоглобина.

*Проучвания върху субхронична поносимост над 6 месеца*

*Перорално приложение:* Всички дози до 500 mg/kg вкл., респ. 30 mg/kg вкл. се понасят добре без усложнения съответно при плъхове и маймуни. Промените в дисталните бъбречни тубули, наблюдавани при някои маймуни, са наблюдавани отново при маймуните в групата с най-високи дози (90 mg/kg).

*Парентерално приложение:* При маймуни са съобщени леко повишени концентрации на урея и креатинин и промени в дисталните бъбречни тубули в групата с най-високи дози (20 mg/kg).

*Проучвания върху канцерогенността*

В проучвания върху канцерогенността при мишки (21 месеца) и плъхове (24 месеца) с дози приблизително до 1000 mg/kg телесно тегло/дневно при мишки и 125 mg/kg телесно тегло/дневно при плъхове (увеличение на 250 mg/kg телесно тегло/дневно след 22





седмица), не са установени данни за канцерогенен потенциал при нито една от дозите.

#### *Мутагенен потенциал*

С ципрофлоксацин са проведени 8 ин-витро и 4 ин-виво проучвания. Според резултатите от тях не съществува никакво опасение за мутагенно въздействие на ципрофлоксацина. Тази оценка е в съответствие с негативните резултати от проучванията върху канцерогенността при плъхове и мишки.

#### *Проучвания върху репродуктивната токсикология*

##### *Проучвания върху фертилността при плъхове*

Фертилитетът, интраутеринното и постнаталното развитие на младите организми и фертилитетът на F<sub>1</sub> поколението не са засегнати от ципрофлоксацин.

##### *Проучвания върху ембриотоксичността*

Не са установени данни за ембриотоксично и тератогенно действие на ципрофлоксацин.

##### *Пери- и постнатално развитие при плъхове*

Не са установени данни за влияние върху пери- и постнаталното развитие при животни. В края на наблюдавания период при хистологичните проучвания не са получени данни за ставно увреждане при подрастващите организми.

#### *Специални проучвания върху поносимостта*

От сравнителни проучвания при животни както с по-старата група на гиразни инхибитори (напр. налидиксова киселина и пипемидинова киселина), така и с по-новите гиразни инхибитори (напр. норфлоксацин и офлоксацин), е известно, че този клас активни съставки причинява характерни увреждания. Могат да настъпят увреждания на бъбреците, увреждане на хрущяла на носещите стави при недоносени животни, а също и увреждания на очите.

#### *Бъбречна поносимост*

Образуването на кристали, наблюдавани при проучвания с животни, са настъпили при определени рН-условия, които не се отнасят до човека.

Преципитацията на кристали в бъбречните тубули не води незабавно и автоматично до увреждане на бъбрека.

При проучвания върху животни увреждането се явява само след високи дози със съответстващи високи нива на кристалурия. Така например въпреки че високите дози винаги причиняват кристалурия, те се понасят добре и след 6 месеца без увреждания и без реакции тип "чуждо тяло", които се явяват в индивидуалните дистални бъбречни тубули.



Увреждания на бъбреците без наличие на кристалурия не е наблюдавано. Следователно бъбречното увреждане при проучвания с животни не трябва да се счита за първично токсично действие на ципрофлоксацин върху бъбречната тъкан, както напр. при аминогликозидите, а като типични вторични възпалителни реакции тип "чуждо тяло", дължащи се на преципитацията на кристални комплекси от ципрофлоксацин, магнезий и белтък.

#### *Проучвания върху поносимостта при ставите*

Както е известно от проучвания върху други инхибитори на гиразата ципрофлоксацин причинява увреждане на големите носещи стави при недоносените животни. Степента на увреждане на ставите варира според възрастта, вида и дозата; увреждането може да бъде намалено чрез понижаване на теллото. Проучвания при напълно доносени животни (плъх, куче) не дават данни за увреждане на хрущялната тъкан.

#### *Проучвания за изключване на катарактогенни ефекти*

От токсикологична гледна точка въз основа на проучванията може да се направи заключението, че лечението с ципрофлоксацин не предизвиква никакъв риск от образуване на катаракта, особено при парентерално приложение. Това става още по-ясно, тъй като при парентерално приложение може да се определи предварително максималната бионаличност, а също така да се изследва продължителността на приложение от 6 месеца.

#### *Проучвания върху поносимостта върху ретината*

Ципрофлоксацин се свързва със съдържащите меланин структури, включително и с ретината. Целенасочени проучвания включително електроретинографични изследвания по въпроса дали окото се повлиява от ципрофлоксацин при различни пигментирани животински видове не дават никакви данни за морфологични или функционални изменения на зрителния орган.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

Microcrystalline cellulose, crospovidone, hydroxypropyl methylcellulose, macrogol 4000, magnesium stearate, maize starch, colloidal silicon dioxide, titanium dioxide.

### **6.2 Несъвместимост**

Няма такава

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални изисквания за съхранение**



Няма специални изисквания за съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковките**

Сгъваема кутия с блистери от полипропилен (без цвят) и алуминий.

#### *Ciprobay 250:*

10 таблетки с филмово покритие (N 1)

20 таблетки с филмово покритие (N 2)

Болнични опаковки за клинични нужди: 160 таблетки с филмово покритие

#### *Ciprobay 500:*

10 таблетки с филмово покритие (N 1)

20 таблетки с филмово покритие (N 2)

Болнични опаковки за клинични нужди: 160 таблетки с филмово покритие

### **6.6 Указания при употреба и обезопасяване**

Няма специални указания.

### **7. ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРЕДПРИЯТИЕ – ПРОИЗВОДИТЕЛ, ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Bayer AG Leverkusen, Germany

Тел.: (02 14) 30.5 13 48

Телефакс: (02 14) 30-5 15 98

E-Mail адрес: [gisela.hoey.gh@bayer-ag.de](mailto:gisela.hoey.gh@bayer-ag.de)

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

Ciprobay 250: 20010821 – 24.07.2001

Ciprobay 500: 20010821 – 24.07.2001

### **9. ДАТИРАНЕ НА ИНФОРМАЦИЯТА**

Ноември 2001 г.

### **10. СТАТУТ НА ПРЕДПИСВАНЕ/ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ПРОДАЖБА В АПТЕКИТЕ**

По лекарско предписание.

Настоящото лекарствено средство съдържа вещество, чието действие все още не е напълно известно в медицинската наука. Поради това фармацевтичният производител на това лекарство следва да представи на Федералния институт по лекарствените средства и медицинските продукти на ФРГ доклад за получени нови данни според чл. 49, ал. 6 от ЗЛС.

