

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

CIPRINOL solution for infusion 100 mg/50 ml
CIPRINOL solution for infusion 200 mg/100 ml

ЦИПРИНОЛ инфузионен разтвор 100 мг/50 мл
ЦИПРИНОЛ инфузионен разтвор 200 мг/100 мл

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение №2 към Решение № 11-1902/11-1903/05.06.2002	
589/14.12.99	<i>Мату</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

50 мл от разтвора (1 флакон) 100 мг ципрофлоксацин като лактат.
100 мл от разтвора (1 флакон) съдържа 200 мг ципрофлоксацин като лактат.
1 мл от разтвора съдържа 2 мг ципрофлоксацин като лактат.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

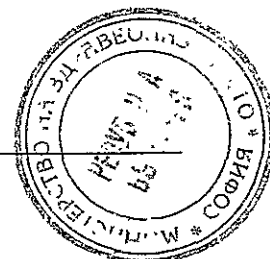
Инфузионен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Парентералните форми на ципрофлоксацин са показани за лечение на инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни на ципрофлоксацин, и в случаите когато перорално лечение не е възможно:

- инфекции на пикочните пътища: неусложнени (при случаи на полирезистентност) и усложнени инфекции на долните и горните пикочни пътища;
- инфекции на дихателните пътища: пневмония (с изключение на пневмококова пневмония), остър и хроничен бронхит, бронхиектазии, ексацербация на муковисцидоза (когато е причинена от Грам-отрицателни бактерии, особено *Ps. aeruginosa*);
- инфекции на ушите, носа и гърлото: остра инфекция на средното ухо, синусит, мастоидит при инфекции с Грам-отрицателни бактерии (*Ps. aeruginosa*);
- инфекции на тазовите органи: гинекологични инфекции (салпингит, ендометрит, оофорит, абсцес на тръбите и перитонит в малкия таз в комбинация с метронидазол, тъй като ципрофлоксацин не действа срещу анаероби);
- коремни и хепато-билиарни инфекции: перитонит, интра-абдоминални абсцеси, холецистит, холангит (в комбинация с метронидазол или клиндамицин);
- инфекции на костите и ставите: остеомиелит, септичен артрит.



инфекции на кожата и другите меки тъкани: инфектирани рани, инфектирани лезии, абсцеси, целулит, инфекция на външния слухов ход, инфектирани изгаряния;

- тежки системни инфекции: сепсис, инфекции при неутропенични пациенти (в комбинация с други антибиотици);
- лечение на бацилоносителите на *S. typhi* и други салмонели;
- инфекциозни диарии: ако са причинени от ентеротоксигенни *E. coli*, *Campylobacter jejuni* и определено е необходимо антибактериално лечение (в повечето случаи това е показано по време на пътуване);
- профилактика на инфекции в хирургията, предимно в урологията, гастроентерологията и ортопедията.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Най-подходяща е кратката интравенозна инфузия (тя трябва да продължава 60 минути). Препоръчват се следните дневни дози:

Показание	iv доза
Неусложнени инфекции на горните пикочни пътища	2 x 200 мг
Усложнени инфекции на горните пикочни пътища	2 x 400 мг
Тежки инфекции (пневмония, остеомиелит)	2 x 400 мг
Други инфекции	2 x 200 до 400 мг

При изключително тежки инфекции и слаба чувствителност на патогена (напр. инфекция с *Ps. aeruginosa* при муковисцидоза) дневната доза може да се повиши до 3 пъти по 400 мг интравенозно.

При остра гонорея еднократна доза от 100 мг интравенозно е достатъчна.

При пациенти в напреднала възраст дозата на Ципринол трябва да се коригира според креатининовия клирънс, вида и тежестта на заболяването.

За профилактика на постхирургични инфекции се прилага 200 до 400 мг Ципринол венозно като инфузия половин до един час преди операцията. Ако операцията продължава повече от четири часа, дозата трябва да се повтори.

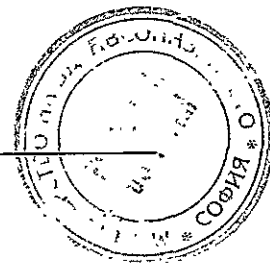
Пациенти с тежко увредена бъбречна функция:

Ако клирънса на креатинина е под 20 мл/мин (0.33 мл/сек; серумен креатинин над 400 $\mu\text{mol/l}$), обичайната доза се прилага само веднъж дневно или половината доза - два пъти дневно. При пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, които се лекуват хронично с хемодиализа, максималната доза е 500 мг дневно. Тъй като загубата на препарата по време на хемодиализа е относително малка, Ципринол не трябва да се компенсира след хемодиализа.

При пациенти с перитонит, които се лекуват амбулаторно с продължителна перитонеална диализа, се препоръчва интраперитонеално приложение на ципрофлоксацин, т.е. 4 x 50 мг/л диализат дневно.

Продължителността на лечението зависи от вида на инфекцията, клиничната и микробиологичната находка. Началното инфузионно лечение може да бъде продължено с таблетки.

Лечението обикновено продължава 3 до 14 дни, при хроничен простатит и остеомиелит 4 до 6 седмици или повече (таблетките са по-подходящи за такова продължително лечение).



4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към препаратите или други хинолонови химиотерапевтици, деца във възрастта на растеж, бременни жени и кърмачки. Ципринол не се препоръчва за лечение на инфекции при деца по време на растеж, освен когато потенциалната полза оправдава риска (напр. рецидивиращи инфекции на дихателните пътища с резистентни щамове на *Ps. aeruginosa* при муковисцидоза).

4.4. Предупреждения и предпазни мерки при употреба

Нужно е внимание, когато това лекарство се прилага при пациенти в напреднала възраст или пациенти с увреждания на ЦНС (епилепсия, нисък гърчов праг, гърчове в анамнезата, намалено мозъчно кръвообращение, инсулт, миастения, психиатрични заболявания), пациенти с тежко чернодробно увреждане, всички видове бъбречна недостатъчност и дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа. Трябва да се избягва алкализирание на урината. Пациентите трябва да избягват и прекомерно излагане на пряка слънчева светлина.

Преди началото на лечението и по време на лечение с Ципринол трябва да се осигури достатъчно хидратиране на пациента.

Има съобщения за отделни случаи на тендинит и дори скъсване на сухожилие по време на лечение с хинолони. Въпреки че не е била установена причинно-следствена връзка с приложението на лекарството, препоръчва се преустановяване на лечението, ако се появи болка в сухожилията или някакъв признак на тендинит. По време на лечението и непосредствено след него пациентът трябва да избягва прекомерното физическо натоварване.

Пациентите не трябва да пият алкохол по време на лечението.

4.5. Взаимодействия

Едновременната употреба на Ципринол и теофилин или кофеин може да предизвика нежелано повишение на плазмените нива на теофилина или кофеина и да удължи елиминирането им.

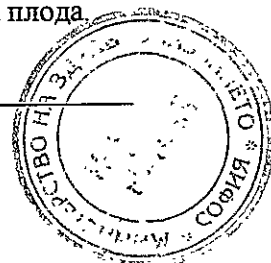
Едновременното приложение на Ципринол с циклоспорин повишава нефротоксичността на циклоспорина.

Препоръчва се по-чест контрол на серумните концентрации на теофилина и циклоспорина.

Времето на кървене може да бъде удължено при едновременна употреба на Ципринол с антикоагуланти, поради това се препоръчва по-чест контрол на протромбиновото време, както и бактериологично изследване за *M. Tuberculosis* може да даде лъжливо негативен резултат.

4.6. Бременност и кърмене

Ципрофлоксацин не трябва да се предписва на бременни жени. Това ограничение е в резултат на ефектите на хинолоните, наблюдавани при млади животни, при които няколко хинолонови препарати са причинили увреждане на хрущялите. Досега не е установена връзка между употребата на ципрофлоксацин и увреждането на хрущялите при човека. Употребата на Ципринол по време на бременност е позволена само когато потенциалната полза за майката надхвърля риска за плода.



Тъй като Ципринол се екскретира в кърмата, употребата му по време на кърмене не се препоръчва или кърменето трябва да се прекъсне, ако лечението с Ципринол е абсолютно необходимо.

4.7. Влияние върху психо-физическото изпълнение

Обичайните дози Ципринол могат да намалят концентрирането, което може допълнително да се намали при едновременна консумация на алкохол. Пациентът трябва да се предупреди, че способността му да шофира или да работи с машини по време на лечението може да бъде ограничена.

4.8. Нежелани ефекти

Най-често възникват нежелани ефекти от страна на стомашно-чревния тракт: гадене, повръщане, коремна болка, метеоризъм, анорексия, диария. Ако се появи тежка и персистираща диария или псевдомембранозен колит, лечението трябва да се преустанови.

Наблюдавани са други нежелани ефекти от страна на ЦНС: замаяване, главоболие, умора, агитация, безпокойство, конвулсии, повишаване на вътречерепното налягане, токсична психоза, халюцинации и сензорни смущения (нарушено зрение, диплопия, лош вкус, шум в ушите).

Алергични реакции: кожни реакции (екзантема, еритема, пруритус), фебрилитет, оток на лицето, рядко фоточувствителност и анафилактична реакция, еозинофилия, Steven-Jonson система, Lyell.

Сърдечно-съдови: спадане на кръвното налягане, хипертензия, пароксизмална тахикардия.

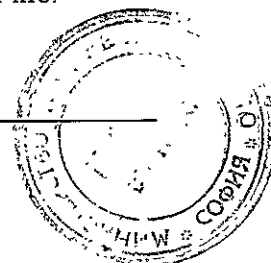
Други: артралгия, миалгия, локална реакция на мястото на инжектиране, кристалурия.

Ефекти върху резултатите от лабораторните изследвания: преходно повишение на активността на трансминазите и алкалната фосфатаза може да се наблюдава предимно при пациенти с увредена чернодробна функция; може да възникне и преходно увеличение на уреята, креатинина и билирубина в серума. Флуорохинолоните могат да причинят тендинит или скъсване на сухожилие, но това се случва много рядко, обикновено в комбинация с други увреждащи фактори. Лечението трябва да се преустанови при появата на тежки нежелани ефекти (особено хипертензивни реакции, псевдомембранозен колит, неврологични нарушения, халюцинации, болка в сухожилията).

Най-често наблюдаваните нежелани ефекти след приложение на ципрофлоксацин са: гадене (5.2%), диария (2.3%), повръщане (2.0%), коремна болка (1.7%), главоболие (1.2%), умора (1.1%) и обрив (1.1%).

4.9. Предозиране

Предозирането може да предизвика предимно гадене, повръщане, диария, главоболие и замаяване; в по-тежките случаи - объркване, тремор, халюцинации и спазми. Трябва да се намалят дозите или инфузията временно да се прекрати. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно. Лечението е симптоматично.



Особено важно е доброто хидратиране. При интоксикация хемодиализата не е ефективна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Ципринолът е синтетичен химиотерапевтичен препарат от групата на флуорохинолоните с широк спектър на антимикробно действие. Неговата антимикробна ефективност се свързва предимно с циклопропановия пръстен в позиция 1, флуора в позиция 6 и пиперазиновия пръстен в позиция 7. Основният механизъм на действие на цiproфлосацина е инхибирането на суб-единица А на бактериалната ДНК гираза - ензим, който отговаря за репликацията на бактериалната ДНК, необходима за синтеза на протеините. Той действа върху бактериалната клетка в покой и при размножаване. Той оказва бактерицидно действие срещу повечето Грам-отрицателни и някои Грам-положителни микроорганизми.

Следните микроорганизми са чувствителни *in vitro* на цiproфлосацин:

Грам-отрицателни микроорганизми:

- *Enterobacteriaceae*: *E.coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Citrobacter*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis* и *vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella morganii*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*

- *Други Грам-отрицателни бактерии*: *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas shigeloides*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*;

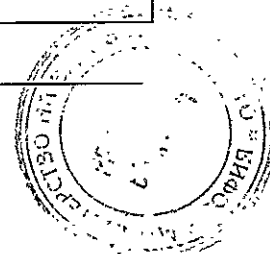
- *Някои интрацелуларни патогени*: *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avis* и *intracellulare*.

Потвърдена е чувствителността *in vitro* на следните **Грам-положителни бактерии**: *Staphylococcus spp.* (*S.aureus*, *S.haemolyticus*, *S.hominis* и *S.saprophyticus*), *Streptococcus spp.* (*S.pyogenes* и *S.agalctiae*) и малко по-слаба чувствителност на *S.pneumoniae* и *Streptococcus faecalis*.

Бактериите от групата на *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas ceracia* и *maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*, *Streptococcus faecium* и *Treponema pallidum* са резистентни на цiproфлосацин.

Таблица на инхибиращата антибактериална активност (MIC₉₀) *in vitro*, при която цiproфлосацин е най-ефективен:

Вид бактерия	MIC ₉₀ (mg/l)
Enterobacteriaceae*	0.008 – 1
Providencia spp.	0.015 - 3.12
Salmonella spp.	0.015 - 0.25
Serratia marcescens	0.06 – 1
Shigella spp.	0.002 - 0.25



<i>Yersinia enterocolitica</i>	0.015 - 0.25
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	0.25 – 1
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.002 - 0.03
<i>Neisseria meningitidis</i>	0.005 - 0.015
<i>Haemophilus influenzae</i>	0.007 - 0.05
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0.12 – 4
<i>Pseudomonas spp.</i>	0.25 – 16

**E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*

Ципрофлоксацин показва по-слаба активност *in vitro* срещу Грам-положителните бактерии. Въпреки това ципрофлоксацин е едно от най-ефективните лекарства срещу *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*. По литературни данни МІС₉₀ на *S. aureus* варира от 0.016 - 16, а на *S. epidermidis* 0.016 - 8. Чувствителността *in vitro*, изразена чрез МІС₉₀, е задоволителна и срещу *Streptococcus pneumoniae* и някои стрептококи от група А и В (0.12 до 4 мг/л). Умерена чувствителност към ципрофлоксацин *in vitro* е доказана за *Mycobacterium tuberculosis* и *M. kansasii* (МІС₉₀ 0.25 - 4). Ципрофлоксацин в концентрации от 0.5 - 2 мг/л инхибира и *Chlamydia trachomatis*.

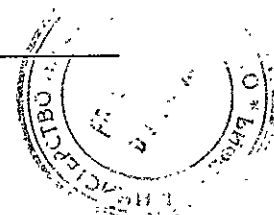
Възникването на резистентност обикновено означава кръстосана резистентност за всички хинолони. Появата на резистентност може да се дължи на два механизма:

1. Мутация на суб-единицата А на ДНК гиразата, която намалява афинитета на бактерията към ципрофлоксацин (това е обяснението за появата на резистентност на *P. aeruginosa*);
2. Промяна в клетъчната мембрана, която намалява пермеабилитета на клетката за активното вещество.

Най-често резистентност се установява при инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* и някои щамове на *Staphylococcus aureus*.

Синергично действие *in vitro* на ципрофлоксацин с други антибиотици е доказано с имипенем срещу *Pseudomonas aeruginosa*, с мезлоцилин, цефоксетин и клиндамицин срещу *B. fragilis*, с азлоцилин срещу *P. aeruginosa* и цефтизоксим срещу *P. aeruginosa* и *S. marcescens*.

От въвеждането му в клинична употреба ципрофлоксацинът е бил използван успешно за лечение на различни инфекции в няколко десетки хиляди пациенти. Анализът на ефективността на пероралната и интравенозната форма на ципрофлоксацин при 3822 пациенти, много от които страдащи от тежки инфекции, показва много висока обща клинична ефективност - 94.2%. Подобни ефекти са отчетени за бактериалната ерадикация, което е потвърдено при същата група пациенти в над 80% при болшинството изолирани бактерии. По-малък процент на ерадикация е установен при инфекции с *Pseudomonas spp.* (78.8%), *P. aeruginosa* (69.3%), *S. faecalis* (77.7%), *Acinetobacter spp.* (77.4%) и *Chlamydia trachomatis* (65.6%). При 75% от всички пациенти е потвърдено пълното клинично и бактериологично излекуване, а при още 15% -подобрене или частично излекуване.



Доказано е, че ципрофлоксацин е много безопасно лекарство със само малко нежелани ефекти (4 - 10% от пациентите).

Ципрофлоксацин може да бъде средство на избор при лечение на неусложнени (в случаите на полирезистентност), тежки и усложнени инфекции на пикочните пътища, инфекции на кожата, меките тъкани и костите при инфектиране с Грам-отрицателни патогени, при пациенти със стомашно-чревни инфекции, причинени от микроорганизми с множествена резистентност, нозокомиална пневмония, полово-преносими заболявания, хепатобилиарни инфекции и бактериален менингит, причинен от Грам-отрицателни микроорганизми, при неутропенични пациенти и за профилактика на инфекциите в хирургията при операции на корема, в ортопедията и урологията. Тъй като ципрофлоксацин не действа срещу анаероби, той се комбинира с метронидазол или клиндамицин при пациенти с анаеробни инфекции. Също така ципрофлоксацин не е подходящ като първо средство при лечение на амбулаторни пациенти с възпаление на средното ухо, синусит, тонзилит или пневмония.

5.2. Фармакокинетични свойства

Максималните серумни концентрации след вливане на 200 mg са 2.8 до 3.8 $\mu\text{g/ml}$, а след вливане на 400 mg - 3.4 до 6.7 $\mu\text{g/ml}$. Времето на терминално полуелиминиране е 3 до 5 часа.

5.2.1. Разпределение

Ципрофлоксацин се свързва с плазмените албумини в 19 - 40%.

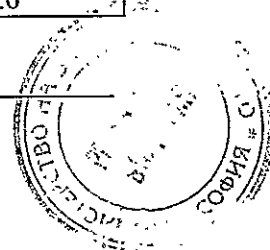
Обемът на разпределение на ципрофлоксацина след интравенозно приложение в равновесно състояние е между 1.74 до 5.0 л/кг, което показва екстензивно проникване на ципрофлоксацина в тъканите.

Доказани са терапевтични концентрации на ципрофлоксацин в различни тъкани: бронхиална лигавица, бели дробове, плеврален ексудат, черен дроб, жлъчен мехур, жлъчка, перитонеална течност, бъбреци, репродуктивни органи и гениталии, простатна жлеза, кости, синовиална тъкан и течност, кожа и предна камера на окото. Той достига най-високи концентрации в черния дроб, жлъчния мехур, жлъчката, бъбреците и секрета на простатата.

Концентрациите в цереброспиналната течност най-често не надхвърлят 50% от серумните нива. Проникването в менингите обаче е по-добро и концентрациите надхвърлят МКС за повечето ентеробактерии.

Таблицата по-долу показва резултатите от измерванията на нивото на ципрофлоксацин в различните тъкани:

Тъкан/течност	Доза (mg)	Време на измерването (h)	Концентрация ($\mu\text{g/ml}$ или $\mu\text{g/g}$)
Дихателни органи			
Бронхиална мукоза	500 орално	1	0.56
Бели дробове	100 iv	1	2.6



Плеврална течност	1.5/kg iv	1.5	0.74
Храносмилателни органи			
Перитонеална течност	100 iv	1	1.1
Жлъчка	500 орално	1	7.5
Фекалии	500 орално	след 24	3.6
Черен дроб	750 орално	3	9.8
Пикочни пътища			
Простатна тъкан	500 орално	1	0.6
Простатна тъкан	100 iv	0.5	0.8
Репродуктивни органи			
Шийка на матката	500 орално	6-7	0.9
Други тъкани			
Цереброспинална течност (възпаление)	500 орално	3	0.35
Цереброспинална течност (без възпаление)	500 орално	2	0.06
Подкожна мастна тъкан	100 iv	1-4	0.1-0.8
Кортекс на костите	200 iv	1-4	6.9
Предна очна камера	750 орално	1.5	0.7

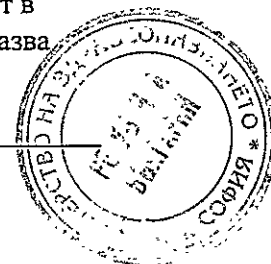
Сравнението на концентрациите на ципрофлоксацин във възпалени и в невъзпалени тъкани от един и същи вид показва, че те са значително по-високи при възпаление. Това вероятно се дължи на свързването на ципрофлоксацина с левкоцитите и остатъците от клетъчния разпад. Чрез маргинализиране на левкоцитите, тяхното натрупване на мястото на инфекцията, възпалителната реакция и разрушаването на клетките на това място броят на местата на свързване се увеличава, като по този начин се предизвиква и повишено разпределение на активното вещество във възпалената тъкан. Това свойство има два важни клинични резултати:

- В дози от 100-500 мг, поради тъканното разпределение и високия клетъчен пермеабилитет, плазмените нива на ципрофлоксацина са значително по-ниски от сравними дози бета-лактамни антибиотици или аминогликозиди;
- Поради значително навлизане в клетките, ципрофлоксацинът е много активен срещу интрацелуларни патогени като микобактерии, *S. aureus*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens* и *Legionella pneumophila*.

Ципрофлоксацин преминава през плацентата. Той се екскретира и в кърмата.

5.2.2. Метаболизъм

Метаболитната биотрансформация на хинолоните се извършва на две места: настъпват промени в 7-пиперазиновия пръстен и се образува глюкуронид в 3 позиция. Ципрофлоксацинът се екскретира от организма предимно в непроменен вид. След перорално приложение 8-20% от дозата се екскретират под формата на метаболити през бъбреците. Непроменената молекула на ципрофлоксацина и пиперазиновите метаболити се екскретират с жлъчката, като това количество е доста малко. По-малка част от 7-пиперазиновите метаболити се реабсорбират в стомашно-чревния тракт. Това двойно елиминирание на ципрофлоксацина оказва



значителен ефект върху фармакокинетиката. Това може да обясни и относително краткото време на полу-елиминиране (3 до 5 часа). Този начин на елиминиране предпазва от прекомерно натрупване на ципрофлоксацин в плазмата при отслабена бъбречна и чернодробна функция.

5.2.3. Екскреция

Ципрофлоксацинът се отделя предимно с урината. 50 - 70% от ципрофлоксацина се елиминират в непроменен вид, а 10% се екскретират под формата на неактивни метаболити. До 15% от ципрофлоксацина се елиминира с фекалиите. Бъбречния клирънс на ципрофлоксацина, който е около 5 мл/сек, надхвърля нормалната гломерулна филтрация. Това вероятно се дължи на факта, че значителна част от ципрофлоксацина се секретира активно през бъбречните тубули. Едновременната употреба на пробенецид намалява бъбречното елиминиране на ципрофлоксацина с 50%, което е в подкрепа на горното твърдение.

5.2.4. Промени в дозировката

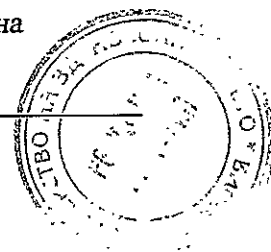
Тъй като ципрофлоксацинът се елиминира предимно през бъбреците, в случай на значително намалена бъбречна функция се налагат някои корекции на дозировката. При намаление на бъбречната функция (креатининов клирънс под 0.16 мл/сек) тоталният клирънс на ципрофлоксацина се намалява почти с 2/3, а бъбречният клирънс с 1/10 от обичайния бъбречен клирънс; $t_{1/2}$ се удължава двойно. При пълна бъбречна недостатъчност средните нива на ципрофлоксацина се повишават в равновесно състояние 2 до 3 пъти. Максималните концентрации се повишават значително по-малко. Лекарството практически не се елиминира с хемодиализа (клирънс при диализа 13 -14%), поради което няма нужда да се компенсира след приключване на хемодиализата.

Тъй като само около 1% от ципрофлоксацина се екскретира с жлъчката и чернодробният метаболизъм на препарата не надхвърля 15%, ефектът върху екскрецията на лекарството не е голям и не се налага коригиране на дозата при леко до умерено нарушение на чернодробната функция.

При комбинирана бъбречна и чернодробна недостатъчност $t_{1/2}$ се удължава и дозата трябва да се намали. Полът на пациента няма значение за фармакокинетичните свойства на ципрофлоксацина. Установени са известни разлики във фармакокинетичните свойства при хора в напреднала възраст в сравнение с по-младата популация, но не е необходимо намаляване на дозата с изключение на случаите с тежко увредена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследванията на острата токсичност са показали ниска токсичност на ципрофлоксацина. Хроничното третиране на лабораторни животни причинява увреждане на бъбреците и ставите. Ципрофлоксацинът няма тератогенен, ембриотоксичен и канцерогенен ефект. Рутинните тестове за изследване на



мутагенността са показали отрицателни резултати с изключение на два теста (тест с миша лимфома и непланирана синтеза на ДНК), които са показали положителен ефект. Много е вероятно последните два теста *in vitro* да дават лъжливо положителни резултати, поради което те трябва да се подкрепят с изследвания *in vivo*.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Инфузионен разтвор:

Sodium lactate	1.34 mg
Sodium chloride	8.50 mg
Hydrochloric acid	q.s. до рН = 4.0 - 4.2
Water for injections	q.s. до 1 ml

6.2. Несъвместимости

Ципринол не трябва да се смесва с инфузионни и инжекционни разтвори, които са физически или химически нестабилни при стойности на рН от 3 до 4.

6.3. Срок на годност

Инфузионен разтвор: 2 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се пази от светлина. Да не се съхранява при температура над 25 С

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Инфузионен разтвор: флакон: 1 флакон от 50 мл разтвор
1 флакон от 100 мл разтвор

6.6. Указания за употреба

За венозно приложение

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЯ

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЯ

9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

м. март 1997 г .

