

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPRINOL концентрат за инфузионен разтвор 100 мг/10 мл
 CIPRINOL инфузионен разтвор 100 мг/50 мл
 CIPRINOL инфузионен разтвор 200 мг/100 мл
 CIPRINOL инфузионен разтвор 400 мг/200 мл

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 8593/16.02.04	
650/10.02.04	<i>[Signature]</i>

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

10 мл от разтвора (1 ампула) съдържа 100 мг ципрофлоксацин под формата на лактат.

/1 мл от концентрата съдържа 10 мг ципрофлоксацин като лактат./

50 мл от разтвора (1 флакон) съдържа 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./

200 мл от разтвора (1 флакон) съдържа 400 мг ципрофлоксацин като лактат.

/1 мл от разтвора съдържа 2 мг ципрофлоксацин като лактат./

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА:

Концентрат за инфузионен разтвор: прозрачен, жълтозеленикав разтвор.

Разтвор за инфузия: : прозрачен, жълтозеленикав разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Индикации:

Лечение на инфекции, причинени от микроорганизми, чувствителни на ципрофлоксацин:

- инфекции на пикочните пътища: неусложнени (в случаите на полирезистентност) и усложнени инфекции на долните и горните пикочни пътища /уретрити, цистити, епидидимити, простатити, пиелонефрити/;
- инфекции на дихателните пътища: пневмония (с изключение на пневмококова пневмония), остър и хроничен бронхит, бронхиектазии, обостряне на муковисцидоза (особено, ако е причинена от *Ps. aeruginosa*);
- инфекции на ушите, носа и гърлото: остра инфекция на средното ухо, синусит, мастоидит след инфекции с Грам-отрицателни бактерии (*Ps. aeruginosa*);
- инфекции на тазовите органи: гинекологични инфекции (салпингит, ендометрит, оофорит, абсцес на тръбите и перитонит в малкия таз);
- 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 язви и рани, абсцеси, целулит, инфекция на външния слухов ход, инфектирани изгаряния;
- тежки системни инфекции: сепсис, инфекции при неутропенични пациенти (в комбинация с други антибиотици);
- профилактика на перооперативни инфекции, особено в урологията, гастроентерологията (в комбинация с метронидазол) и в ортопедията.
- **Антракс /лечение на трите форми на антракс и профилактика при лица, които са били в контакт с аерозолна форма на Антраксния бацил/.**

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

Неусложнени (в случаите на полирезистентност) инфекции на горните пикочни пътища: 2 x 200 мг дневно

Усложнени инфекции на горните пикочни пътища: 2 x 400 мг дневно

Тежки инфекции на дихателния тракт (пневмония,): 2 x 400 мг дневно

Други инфекции: 2 x 200 до 400 мг дневно

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.

Хроничен бактериален простатит:: 2x400 мг. Дневно.

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

За профилактика на перооперативни 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.

За лечение и профилактика на антракс при възрастни изложени на аерозол от *Bacillus anthracis* е необходимо прилагането на 400 мг. Ципринол, два пъти дневно за период от 60 дни. За лечение и профилактика на антракс при деца изложени на аерозол от *Bacillus anthracis* се прилага 10 мг./кг два пъти дневно за 60 дни. Вначалото се препоръчва прилагането на инфузия след което може да се премине на перорален прием.

Дозировка при 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. Поради относително незначителното отстраняване на продукта по време на хемодиализа, 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 тежестта на заболяването, 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.

Приготвяне на разтвора за инфузия

Концентратът за инфузионен разтвор може да се използва само след разреждане с адекватно количество инфузионен разтвор и е съвместим с: физиологичен разтвор, разтвор на Рингер или на Хартман, 5% или 10% глюкоза, 10% фруктоза и 5% глюкоза с 0.225% NaCl или 0.45% NaCl (най-малкият обем е 50 мл).

Ципринал не трябва да се смесва с разтвори и продукти, които са физично или химически нестабилни при рН 3-4 /Пеницилин, Хепарин/. При успореден прием на друг продукт, той винаги трябва да се прилага отделно от Ципринол.

4.3 Противопоказания:

Свръхчувствителност към продукта 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).

Бременни жени, кърмачки и деца могат да бъдат лекувани с Ципринол, ако са били в контакт с аерозол на *Bacillus anthracis*.

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, токсични психози със склонност към самоубийство), пациенти с тежко чернодробно увреждане, всички видове бъбречна недостатъчност и дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, при който може да се развие хемолитична анемия.

Трябва да се избягва алкализирание на урината, поради риска от кристалурия. Пациентите трябва да избягват и прекомерно излагане на пряка слънчева светлина и изкуствени източници на УВ лъчи поради риска от фототоксични реакции..

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

При наличие на бъбречна недостатъчност дозата трябва да се редуцира или аплицира през по-дълъг интервал.

Има съобщения за отделни случаи на тендинит и дори скъсване на сухожилие по време на лечение с хинолони, особено при възрастни пациенти лекувани с



кортикостероиди. 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.

Ципринол инфузия съдържа натриев хлорид, което трябва да се взема предвид при болни на диетичен режим.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства:

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.

Едновременният прием на Фенитоин може да доведе до промяна на серумните концентрации на последния. При болни които приемат кортикостероиди е налице по-висок риск от руптура на сухожилията.

Особено внимание трябва да се обърне при диабетици, поради риска от хипогликемии във връзка с потенцирането на ефекта от глибенкламида.

Успоредния прием на нестероидни противовъзпалителни продукти /фенбуфен/ и високи дози квинолони могат да доведат до конвулсии.

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 продукти 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-моторната дейност /шофиране и работа с машини/.

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 реакции



Най-често възникват нежелани реакции 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 реакции от страна на ЦНС: замаяване, главоболие, умора, ажитация, 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 – синдром /епидирмалнанекроза/, интерстициални нефрити, васкулити.

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

Ципринол може да доведе до опокочване на нивото на кръвната захар.

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

По време на лечението с Ципринол може да се обостри заболяването Миастения гравис.

При недостатъчен внос на течности е възможно резвитието на кристалурия.

Ефекти върху резултатите от лабораторните изследвания: преходно повишение на активността на трансаминазите 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 реакции (особено хипертензивни реакции, псевдомембранозен колит, неврологични нарушения, халюцинации, болка в сухожилията) и да бъде уведомен за това лекуващия лекар.

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. Фармакодинамика

Ципринолът е синтетичен химиотерапевтичен продукт 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 ципрофлоксацина е инхибирането на суб-единица



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 ципрофлоксацин:

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 shigelloides*, *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 ципрофлоксацин.

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

Бактериален щам	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
Yersinia enterocolitica	0.015 - 0.25
Acinetobacter calcoaceticus	0.25 – 1
Neisseria gonorrhoeae	0.002 - 0.03
Neisseria meningitidis	0.005 - 0.015
Haemophilus influenzae	0.007 - 0.05
Pseudomonas aeruginosa	0.12 – 4
Pseudomonas spp.	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 MIC_{90} на *S. aureus* варира от 0.016 - 16, а на *S. epidermidis* 0.016 - 8. Чувствителността *in vitro*, изразена чрез MIC_{90} , 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* (MIC_{90} 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:

- 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*);
- 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



пневмония.

5.2 Фармакокинетика

60 мин. След началото на инфузията в доза 200мг. или 400 мг., максималните серумни концентрации 2.16 µg/ml респ. 4.6 µg/ml. Времето на терминално полуелиминиране е 3 до 5 часа. Концентрацията в урината в първите два часа след администриране е 100 пъти по-висока от серумната. 50-70% от дозата се излъчва непромена с урината, 10% метаболизира и около 15% се елиминира с фекалиите.

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 секретата на простатата.

Концентрациите в цереброспиналната течност най-често не надхвърлят 50% от серумните нива. Проникването в менингите обаче е по-добро и концентрациите надхвърлят МІС 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 (µg/ml или µg/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 елиминиране 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.

5.3. 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. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните съставки

Концентрат за инфузионен разтвор: Lactic acid, Sodium edetate, Hydrochloric acid, Water for injections

Инфузионен разтвор: Sodium lactate, Sodium chloride, Hydrochloric acid, Water for injections

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

Концентрат за инфузионен разтвор: 4 години.

Инфузионен разтвор: 5 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се пази от светлина. Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се пази от достъп на деца

Разтворът не трябва да се замразява.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Аампули: 5 ампули по 10 мл концентрат за разтвор 100мг/10 мл.

Флакони:

гумена и алуминиева запушалка: 50 мл инфузионен разтвор 100 мг./50 мл

гумена и алуминиева запушалка: 100 мл инфузионен разтвор-200 мг./100 мл

гумена и алуминиева запушалка: 200 мл инфузионен разтвор-400 мг./200 мл



6.6. Указания за употреба / работа с продукта

Разтворът за инфузия трябва да се приготви непосредствено преди прилагането му. Концентратът за инфузионен разтвор може да се използва само след разреждане с адекватно количество инфузионен разтвор: физиологичен разтвор, разтвор на Рингер или на Хартман, 5% или 10% глюкоза, 10% фруктоза и 5% глюкоза с 0.225% NaCl или 0.45% NaCl (най-малкият обем е 50 мл). 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.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЯ

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РЕШЕНИЕТО ЗА РЕГИСТРАЦИЯ

9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ / ПРЕРЕГИСТРАЦИЯ

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

м. Октомври 2002 г.

