

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CIPRINOL® филмирани таблетки 750 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

 Приложение към
 разрешение за употреба № 11-50605/30.03.05

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 750 mg ciprofloxacin като ciprofloxacin hydrochloride monohydrate.

669/22.02.05 M. V. ...

3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

филмирани таблетки

Ciprinol филмирана таблетка 750 mg: овални, бели филмирани таблетки, с делителна черта от двете страни.

4. КЛИНИЧНИ ОСОБЕНОСТИ
4.1. Показания:

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

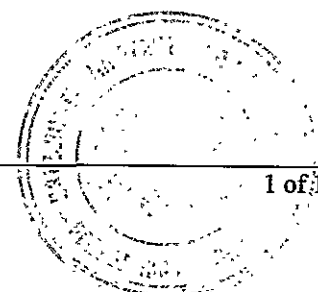
- *инфекции на пикочните пътища*: неусложнени (в случаите на полирезистентност) и усложнени инфекции на долните и горните пикочни пътища /уретрити, цистити, епидидимити, простатити, пиелонефрити/.
- *инфекции на дихателните пътища*: пневмония (с изключение на пневмококова пневмония), остър бронхит и остра екзацербация на хроничния 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);
- *лечение на бацилоносителство на S. Typhi* и други салмонели
- *инфекциозни диарии* - ако патогенът не е *E. Coli O 157:H 7* и антимикробно лечение е наистина необходимо (най-често това е показано по време на пътуване)
- *профилактика на периперативни инфекции*, особено в урологията, гастроентерологията (в комбинация с метронидазол) и в ортопедията.
- *Профилактика на инфекции при неутропенични пациенти*
- *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

Таблетките трябва да се поглъщат с течност.

Препоръчителната дневна доза е както следва:

- *Неусложнени уринарни инфекции*: 2 x 250 mg дневно;



- *Усложнени уринарни инфекции:* 2 x 500 mg дневно;
- *Тежки инфекции (пневмония, остеомиелит):* 2 x 750 mg дневно;
- *Други инфекции:* 2 x 500 - 750 mg дневно;
- *Бацилоносителство на салмонела:* 2 x 750 mg дневно;
- *Пътническа диария:* 2 x 500 mg дневно;
- *Остра гонорея:* единична доза от 250 - 500 mg е достатъчна;
- За профилактика на инфекции при хирургически интервенции- 500 до 750 mg Ciprinol се предписва половин до един час преди операцията;
- За лечение и профилактика на антракс при пациенти, които са били в контакт с аерозолна форма на Антраксния бацил: 2 x 500 mg Ciprinol дневно при възрастни и 15 mg Ciprinol/kg телесно тегло двукратно дневно при деца. В началото на лечението се препоръчва приложението на парентералната форма.

Лечение, започнало с парентералните форми може да продължи с таблетките и при други тежки инфекции.

Продължителността на лечението зависи от тежестта на заболяването и клиничния и бактериологичен резултат.

Неусложнените уринарни инфекции обикновено се лекуват 3 дни; усложнените уринарни инфекции и някои други инфекции - 14 дни. Хронични бактериални простатити -12 седмици, салмонеланосителство - 4 седмици, костни и ставни инфекции - от 4 до 6 седмици, инфекциозни диарии от 5 до 7 дни - понякога и до 14 дни. Пациенти, които са били в контакт с аерозолна форма на Антраксния бацил - 60 дни.

При възрастните пациенти дозата трябва да бъде пригодена според креатининовия клирънс, вида и степента на заболяването.

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 mg дневно. Поради относително незначителното отстраняване на продукта по време на хемодиализа, Ciprinol не трябва да се компенсира след хемодиализа.

4.3 Противопоказания:

Свързчувствителните към продукта, помощните вещества или други хинолонови химиотерапевтици не трябва да приемат Ciprinol. Бременни жени и кърмачки, и деца във възрастта на растеж могат да приемат Ciprinol само, когато потенциалната полза оправдава риска.

Няма достатъчно опит за приложението на продукта в тази възраст и увреждане от страна на ставите по време на растеж не може да се изключи. Ciprinol може да бъде даван на бременни жени, кърмачки и деца, ако са били в контакт с аерозолна форма на Антраксния бацил.

4.4 Предупреждения и предпазни мерки при употреба

Ciprinol може да причини тежки реакции от страна на централната нервна система (конвулсии, повишаване на черепномозъчното налягане, токсични психози със склонност към самоубийство, депресия, виене на свят, безпокойство и нервност). Затова се препоръчва повишено внимание, когато се дава на възрастни пациенти, при

такива с тежки чернодробни увреждания или при такива с нарушения от страна на Централната нервна система (епилепсия, нисък гърчов праг, гърчове в анамнезата, намаляно мозъчно кръвообращение, инсулт, психични заболявания).

При пациенти с тежко чернодробно увреждане състоянието може да се влоши.

При пациенти с дефицит на глюкозо-6-фосфат дехидрогеназа, приемането на Ciprinol може да причини хемолитична анемия.

Известно е, че дори след първата доза лекарството може да доведе до тежки алергични реакции.

По време на лечението с ciprofloxacin пациентът трябва да избягва излагането на директна слънчева светлина и изкуствени източници на ултравиолетова светлина защото пациентите, които се лекуват с хинолони, могат да развият фоточувствителност.

Трябва да се избягва алкализирание на урината по време на лечение с ciprofloxacin, поради риска от кристалурия. Преди и по време на лечението с ciprofloxacin пациента трябва да бъде адекватно хидратиран. При наличие на бъбречна недостатъчност дозата трябва да се редуцира или аплицира през по-дълъг интервал.

Предписването на този продукт може да бъде свързано с повишаване на резистентността на микроорганизмите. Затова се изисква повишено внимание в случаите на тежка и персистираща диария, която може да бъде определена като псевдомембранозен колит. В този случай пациентът трябва да прекрати лечението и да се консултира с лекар.

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. Препоръчва се преустановяване на лечението, ако се появи болка в сухожилията или първи 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. Взаимодействие с други лекарствени средства

При едновременен прием с антиацидни медикаменти (съдържащи алуминий, магнезий или калций) или на сукралфат, се понижава абсорбцията на ciprofloxacin. По тази причина на подобни пациенти се препоръчва да взимат препарата четири часа преди или два до четири часа след техния прием.

Медикаментите, съдържащи желязо или цинк понижават абсорбцията на ciprofloxacin.

Едновременният прием на ciprofloxacin с теофилин и/или кофеин може да предизвика нежелано повишаване на техните концентрации в серума и удължаване на времето за излъчването им. Това създава по-голяма опасност от възникване на нежелани реакции. Едновременното приложение на ciprofloxacin с циклоспорин повишава нефротоксичността на последния. Препоръчва се провеждане на по-чест контрол на плазмените концентрации на теофилин и на циклоспорин.

При едновременен прием на ciprofloxacin с орални антикоагуланти може да се удължи времето на кървене и по тази причина се препоръчва провеждане на периодичен контрол на протромбиновото време.

При едновременно приложение на ciprofloxacin и кортикостероиди е налице повишен риск от руптура на сухожилие.

Едновременният прием с фенитоин може да доведе до промяна на серумните концентрации на последния.



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

Успоредният прием на нестероидни противовъзпалителни продукти (по специално опиоидни аналгетици, като фенбуфен) и високи дози хинолони могат да доведат до конвулсии.

4.6. Бременност и кърмене

Ciprofloxacin 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 ciprofloxacin и увреждането на хрущялите при човека. Употребата на Ciprinol по време на бременност е позволена само, когато потенциалната полза за майката превишава риска за плода. Тъй като Ciprinol се екскретира в кърмата, употребата му по време на кърмене не се препоръчва или кърменето трябва да се прекъсне, ако лечението с Ciprinol е абсолютно необходимо.

4.7. Влияние върху шофиране и работа с машини.

Обичайните дози Ciprinol могат да намалят концентрацията. Едновременна консумация на алкохол и ципрофлоксацин трябва да се избягва поради възможност за потенциране на действието. 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 (замайване, главоболие, умора, възбуждане, депресия, безсъние, чувство на безпокойство, конвулсии, повишаване на вътречерепното налягане, токсични психози със суицидни тенденции, халюцинации и сензорни смущения (нарушено зрение, диплопия, лош вкус, шум в ушите).

Алергични реакции: кожни реакции (екзантема, еритема, пруритус), фебрилитет, оток на лицето, еозинофилия, рядко фоточувствителност и анафилактична реакция, васкулит, интерстициален нефрит, Steven-Johnson синдром, Lyell – синдром епидермална некроза.

Сърдечно-съдови: тахикардия, прилошаване, червенина по лицето и изпотяване, мигрена.

Ciprinol може да доведе до покочване на нивото на кръвната захар.

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

При недостатъчен прием на течности е възможно развитието 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.

Продължителното или често повтарящо се прием на ciprofloxacin може да повиши резистентността на бактериите или гъбичките.

Флуорохинолоните могат да причинят артралгия, миалгия, тендинит или скъсване на сухожилие, но това се случва много рядко, обикновено при комбинация с приемането на кортикостероиди .

Лечението трябва да се преустанови при появата на тежки нежелани реакции (особено хипертензивни реакции, псевдомембранозен колит, нарушения от страна на ЦНС, халопцинации, 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, халопцинации и спазми.

Лечението на случаите на предозиране е симптоматично. От важно значение са адекватната хидратация на пациента и подкиселяването на урината (тези процедури предотвратяват кристализацията). При прием на много голямо количество от медикамента трябва да се проведат следните мероприятия: стомашна промивка, използване на активен въглен и лаксативни средства.

При интоксикации хемодиализата няма клиничен ефект.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

Според Анатомична Терапевтично-химическа Класификация (АТС), Ciprinol се класифицира в групата на флуорхинолоните (J01MA02).

5.1. Фармакодинамични свойства

Ciprinol е синтетичен химиотерапевтичен агент от групата на флуорхинолоните с широк спектър на антимикробно действие. Антимикробният ефект е свързан главно с циклопропановия пръстен на първа, флуорния на шеста и пиперазиновия на седма позиция. Основният механизъм на действие на ciprofloxacin включва подтискане на субединица А на бактериалната ДНК гираза, ензим отговорен за удвояването на бактериалната ДНК, което е необходимо за белтъчната синтеза. Ciprofloxacin действа на бактериалната клетка в покой и по време на делене. Притежава бактерициден ефект спрямо повечето Грам-негативни и някои Грам-позитивни микроорганизми.

Грам-позитивни бактерии чувствителни *in vitro* към ciprofloxacin:

- *Staphylococcus spp.* (*S. haemolyticus*, *S. hominis* и *S. Saprophyticus*), микроорганизми с донякъде по-слаба чувствителност: (*Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* и *S. agalactiae*) и *Enterococcus faecalis*.

Бактерии от групата на *Corynebacterium spp.*, *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia* и *maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*, *Enterococcus faecium* и *Treponema pallidum* са резистентни към ciprofloxacin.

Грам-негативни бактерии чувствителни към ciprofloxacin:

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

Други Грам-негативни бактерии чувствителни към ciprofloxacin: *Aeromonas spp.*, *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria spp.*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Някои вътреклетъчни патогени чувствителни към ciprofloxacin: *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium avium u intracellulare*.

Таблица на микроорганизмите, при които инхибиторната активност на ciprofloxacin *in vitro* (MIC₉₀) е най-висока:

Вид микроорганизъм	MIC ₉₀ µg/ml
<i>Enterobacteriaceae</i> *	0.008 - 1
<i>Providencia</i> spp.	0.015 - 3.12
<i>Salmonella</i> spp.	0.015 - 0.25
<i>Shigella</i> 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</i> spp.	0.25 - 16

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

Отбелязана е по-ниска *in vitro* активност на цiproфлоxацин към някои Грам-позитивни микроорганизми. Въпреки това цiproфлоxацин е един от най активните спрямо *Staphylococcus aureus* и *S. epidermidis*. По литературни данни MIC₉₀ за *epidermidis* 0.016 - 8.

Изразената чрез MIC₉₀ *in vitro* активност на цiproфлоxацин е задоволителна спрямо *Streptococcus pneumoniae* и някои стрептококи от групи А и В (0.12 до 4 мг/л). Установена е умерена *in vitro* активност на цiproфлоxацин към *Mycobacterium tuberculosis* и *M. kansasii* (MIC₉₀ 0.25 - 4µg/ml). Цiproфлоxацин в концентрации 0.5 - 2 µg/ml потиска също *Chlamydia trachomatis*.

Появата на резистентност обикновено означава кръстосана резистентност към всички хинолони. Тя би могла да възникне по два механизма:

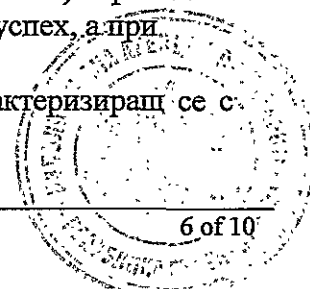
1. мутация на суб-единица А на ДНК гиразата, поради което афинитета на бактерията към цiproфлоxацин се понижава (това е обяснението за появата на резистентност на *P. aeruginosa*).

2. промяна в клетъчната мембрана, която намалява пермеабилитета на клетката към активното вещество. Най-често се отбелязва резистентност при инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* и някои щамове на *Staphylococcus aureus*.

In vitro е потвърдено синергично действие на цiproфлоxацин с някои други антибиотици: с имиценем спрямо *Pseudomonas aeruginosa*, с мезлоцилин, цефокситин и клиндамицин по отношение на *B. fragilis*, с азлоцилин спрямо *P. aeruginosa* и цефтизоксим по отношение на *P. aeruginosa*.

След въвеждането на цiproфлоxацин в клиничната практика, медикаментът е успешно използван за лечение на различни инфекции при хиляди болни. При анализ на ефективността на препарата за орално или венозно приложение приложен при 3822 болни, много от които страдащи от тежки инфекции, е установена много висока клинична активност - 94.2%. Подобни са ефектите по отношение на унищожаването на микроорганизмите. В 80% от случаите от същата група болни била отчетена ерадикация на повечето от изолираните бактерии. По-малък успех в това отношение бил отбелязан 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 пациентите били отбелязани пълен клиничен и микробиологичен успех, а при други 15% известно подобрение.

Установено е, че цiproфлоxацин е много безопасен медикамент, характеризиращ се с малко нежелани ефекти (4 - 10% от болните).



Ciprofloxacin е средство на избор за лечение на неусложнени (при полирезистентност), тежки и усложнени инфекции на пикочните пътища, кожни инфекции, инфекции на меките тъкани и костите причинени от Грам-негативни патогени, стомашно-чревни инфекции дължащи се на микроорганизми с множествена резистентност, болнични пневмонии, заболявания разпространявани по полов път, хепато-билиарни инфекции и Грам-негативен бактериален менингит при неутропенични болни и за профилактика на инфекции при коремни хирургични интервенции, в ортопедичната и урологична практики. Тъй като ciprofloxacin няма ефект спрямо анаеробните микроорганизми, при пациенти с анаеробни инфекции препаратът се комбинира с метронидазол или клиндамицин. Ciprofloxacin не е подходящ за медикамент от първи избор при амбулаторно третиране на отитис медиа, синусит, тонзилит или пневмония.

5.2. Фармакокинетични свойства

5.2.1. Абсорбция

Максимални плазмени концентрации при орален прием се достигат след 0.5 до 1.8 часа и зависят от приложената доза.

Храната може да окаже влияние на времето за достигане на максималната концентрация, но не засяга нито стойностите AUC , нито повърхността под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Антиацидните медикаменти (съдържащи магнезий, алуминий и калций), сукралфат, желязо и цинк биха могли да окажат значително влияние върху абсорбцията на ciprofloxacin. Абсорбцията на ciprofloxacin е нормална при взимане на антиацидите 2 до 4 часа след приема на ciprofloxacin. Бионаличността при хора е 56 - 77%. Времето на полуелиминиране е 3 до 4 часа; възможно е да бъде малко по-дълго (3.3 до 6.8 часа) при пациенти в напреднала възраст.

5.2.2. Разпределение

Свързването на ciprofloxacin с плазмените протеини е 19 - 40%.

Безспорният обем на разпределение на ciprofloxacin, след орално или венозно приложение, е между 1.74 и 5.0 l/kg при стационарна концентрация (steady state), което свидетелства за широко разпространение на медикамента в тъканите.

Терапевтичните концентрации на лекарственото средство са определени в различни тъкани: бронхиална лигавица, бели дробове, плеврален ексудат, черен дроб, жлъчен мехур, бъбреци, външни и вътрешни полови органи, простата, кости, синовиални тъкан и течност, кожа и предна очна камера. Ciprofloxacin достига най-високи концентрации в черния дроб, жлъчния мехур, жлъчката, бъбреците и простатния секрет.

Концентрациите в ликвора са в повечето случаи под 50% от тези в серума. Въпреки това, проникването при менингит е по-добро и концентрациите превишават MIC за повечето ентеробактерии.

Концентрациите на ciprofloxacin в различните тъкани:

Тъкан/течност	Доза (mg)	Време на измерване (h)	Концентрация ($\mu\text{g/ml}$ or $\mu\text{g/g}$)
Дихателна система			
Бронхиална лигавица	500 po	1	0.56
Бели дробове	100 iv	1	2.6

Плеврална течност	1.5/kg iv	1.5	0.74
Храносмилателна система			
Перитонеална течност	100 iv	1	1.1
Жлъчка	500 po	1	7.5
Фекалии	500 po	after 24	3.6
Черен дроб	750 po	3	9.8
Пикочни пътища			
Простатна тъкан	500 po	1	0.6
Простатна тъкан	100 iv	0.5	0.8
Полови органи			
Шийка на матката	500 po	6 - 7	0.9
Други тъкани			
Ликвор (при възпаление)	500 po	3	0.35
Ликвор (без възпаление)	500 po	2	0.06
Подкожна мастна тъкан	100 iv	1 - 4	0.1 - 0.8
Костна тъкан	200 iv	1 - 4	6.9
Предна очна камера	750 po	1.5	0.7

Концентрациите на ciprofloxacin са значително по-високи във възпалените тъкани, отколкото в невъзпалените. Това вероятно се дължи на свързването на ciprofloxacin с левкоцитите и частите от разпадналите се клетки. При левкоцитната маргинализация и тяхното натрупване в инфекциозното огнище, при възпалителната реакция и разграждането на клетки в тази област, се увеличава броят на местата за свързване, което води до по-голямо разпространение на активното вещество във възпалената тъкан. Това има две важни клинични последствия:

- във връзка с подобно разпределение в тъканите и големия капацитет на клетките, серумните концентрации на ciprofloxacin при доза от 100 - 500 mg са значително по-ниски в сравнение с нивата на бета-лактамни антибиотици или аминогликозиди при използване на сходна доза;
- поради интензивното проникване в клетките, ciprofloxacin е много активен по отношение на вътреклетъчните патогени, като микобактерии.

Ciprofloxacin преминава през плацентарната бариера. Медикаментът се излъчва в майчиното мляко.

5.2.3. Метаболизъм

Метаболитната биотрансформация на ciprofloxacin протича на две места: промени в пиперазиновия пръстен на седма позиция и образуване на глюкоронид на трета. Ciprofloxacin се елиминира от организма предимно в непроменена форма. През бъбреците под форма на метаболити се излъчват 8 - 20% от орално приетата доза. Непроменен ciprofloxacin и пиперазинови метаболити се елиминират през жлъчката дори в по-ниска степен. Малка част от 7-пиперазинови метаболити се абсорбира отново в гастроинтестиналния тракт. Двойната елиминация на ciprofloxacin оказва значителен ефект върху фармакокинетиката на медикамента. Това може да обясни относително краткото време на полуелиминиране (3 до 5 часа). Такаъв начин на елиминация предотвратява прекомерната акумулация на ciprofloxacin в плазмата при увредени, както бъбречна, така и чернодробна функции.

5.2.4. Излъчване

Ciprofloxacin се екскретира от организма предимно с урината. След 48 часа в нея се излъчват 30 - 50% от неметаболизирания медикамент и активните метаболити, както и 11 - 12% от неактивните метаболити; За същия период до 8% от метаболитите се елиминират с фекалиите. Бъбречният клирънс на ciprofloxacin, който е около 5 ml/s, превишава нормалната гломерулна филтрация. Вероятно, по тази причина значителна част от приетия ciprofloxacin се секретира от тубулите. Едновременното приложение на пробенецид намалява излъчването през бъбреците с 50%, което потвърждава горната хипотеза.

При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-малък от 0.33 ml/s), може да се наблюдава повишаване на времето на полуелиминиране на ciprofloxacin в сравнение със здрави доброволци. В такъв случай се препоръчва стандартната доза да се редуцира на половина или, ако е възможно, да се измери серумната концентрация на продукта и дозата да се съобрази. При възрастни пациенти екскрецията на ciprofloxacin е намалена, ако те имат бъбречна недостатъчност.

При пациенти с чернодробна недостатъчност не се налага корекция на дозата.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Проведените проучвания по отношение на остра токсичност доказват ниска токсичност на ciprofloxacin. При продължително приложение на Ciprinol при опитни животни са отбелязани увреждания на бъбреците и ставите. Ciprofloxacin не притежава тератогенни, ембриотоксични или канцерогенни ефекти. При рутинните мутагенни тестове били установени негативни резултати, с изключение на два теста (проучване по отношение развитие на лимфоми при мишки и синтеза на патологична ДНК), при които е отчетен положителен ефект. Много вероятно е резултатите от последните два, проведени *in vitro* теста, да са фалшиво положителни и по тази причина те трябва да бъдат подкрепени с *in vivo* проучвания.

6. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Списък на помощните съставки

Propylene glycol, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hydroxypropyl methylcellulose, sodium starch glycolate, povidone, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, talc, titanium dioxide (E171).

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

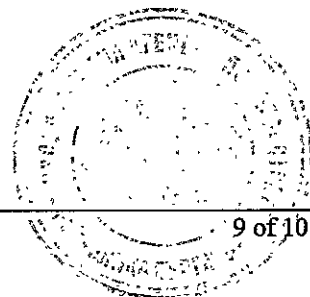
6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да се съхранява под 25°C. Да се пази от светлина и влага.

Да се съхранява на недостъпни за деца места.





6.5. Естество и съдържание на опаковката

блистерна опаковка (Al фолио, PVC/PVDC фолио): 10 и 20 филмирани таблетки по 750 mg.

6.6. Указания за употреба / работа с продукта

Няма специални указания.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

6 декември 2002

