

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ciprinol 2 mg/ml, infusioonilahus
Ciprinol, 10 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml infusioonilahust sisaldab 2 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).
50 ml, 100 ml ja 200 ml (1 viaal) infusioonilahust sisaldab vastavalt 100 mg, 200 mg ja 400 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).

1 ml infusioonilahuse kontsentraati sisaldab 10 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).
Üks 10 ml ampull infusioonilahuse kontsentraati sisaldab seega 100 mg tsiprofloksatsiini (tsiprofloksatsiinlaktaadina).

INN. Ciprofloxacinum

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus: selge kollakas-rohekat värvi lahus.
Infusioonilahuse kontsentraat : selge kollakas-rohekat värvi lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsiprofloksatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid täiskasvanutel: luude ja liigeste gramnegatiivne infektsioon, naha- ja pehmete kudede gramnegatiivne infektsioon, gramnegatiivne sepsis, sooleinfektsioon, gonorröa, kuseteede infektsioon, siberi katk.

Antibiootikumide määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

Kliiniliselt oluline toimespekter: *Aeromonas*, *Bacillus anthracis*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Enterococcus* (esineb resistentseid tüvesid), *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Legionella*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas* (esineb resistentseid tüvesid), *Salmonella*, *Serratia* (esineb resistentseid tüvesid), *Shigella* (esineb resistentseid tüvesid), *Staphylococcus* (esineb resistentseid tüvesid), *Yersinia* (esineb resistentseid tüvesid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Intravenoosel manustamisel on kõige sobivamaks manustamisviisiks lühiajaline infusioon, mis peaks kestma 60 minutit.

Soovitavad annused on järgmised:

Kuseteede komplitseerumata infektsioonid: 2 x 200 mg ööpäevas.

Kuseteede komplitseerunud infektsioonid: 2 x 400 mg ööpäevas.

Kõhuõõnesisesed infektsioonid: 2...3 x 400 mg ööpäevas kombinatsioonis antianaeroobse ravimiga.

Naha-, pehmete kudede, luude ja liigeste infektsioonid: 2 x 400 mg ööpäevas; väga raskete infektsioonide korral 400 mg iga 8 tunni järel.

Krooniline bakteriaalne prostatiit: 2 x 400 mg ööpäevas.

Teised infektsioonid: 2 x 200...400 mg ööpäevas; väga raskete infektsioonide korral (sh *P. aeruginosa* põhjustatud infektsioonid) võib manustada 400 mg iga 8 tunni järel.
Ägeda gonorröa korral piisab 100 mg i.v. annuse ühekordsest manustamisest.

Eakatel patsientidel tuleb tsiprofloksatsiini annuseid kohandada vastavalt patsiendi kreatiniini kliirensile ning ravitava haiguse iseloomule ja raskusastmele.

Siberi katku raviks ja profülaktikaks manustatakse sissehingatava *Bacillus anthracis*'ega kokku puutunud täiskasvanutele 400 mg Ciprinol'i 2 korda ööpäevas. Ravimit tuleb manustada 60 päeva.

Siberi katku raviks ja profülaktikaks manustatakse sissehingatava *Bacillus anthracis*'ega kokku puutunud lastele 10 mg Ciprinol'i 1 kg kehakaalu kohta 2 korda ööpäevas 60 päeva kestel.

Ravi alguses soovitatakse kasutada parenteraalset ravimvormi, edaspidi võib Ciprinol'i patsiendile manustada Ciprinol tablettidena.

Raske neerupuudulikkusega patsiendid:

Kui patsiendi kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min (0,33 ml/s; kreatiniini kontsentratsioon plasmas ületab 400 µmol/l), manustatakse tavaline annus 1 kord ööpäevas või pool tavalisest annusest 2 korda ööpäevas. Lõppstaadiumi neerupuudulikkusega (pidevalt hemodialüüsitatutel) patsientidel on maksimaalne ööpäevane annus 500 mg. Kuna hemodialüüsil elimineerub ravim suhteliselt vähe, ei ole tsiprofloksatsiini täiendav manustamine pärast hemodialüüsi vajalik.

Peritoniidiga patsientidele, keda ravitakse pideva ambulatoorse peritoneaaldialüüsiga, soovitatakse tsiprofloksatsiini manustada intraperitoneaalselt, annuses 4 x 50 mg 1 l dialüsaadi kohta ööpäevas.

Ravi kestus sõltub infektsiooni raskusastest ning kliinilisest ja bakterioloogilisest leiust. Ravi tuleb alustada infundeeritava ravimvormiga ning seda võib jätkata tabletraviga.

Tavaliselt kestab ravi 3...14 päeva, kroonilise prostatiidi ja osteomüeliidi korral on ravi kestuseks 4...6 nädalat või veelgi kauem. Infusioonravilt tuleb niipea kui patsiendi seisund seda võimaldab, minna üle ravimi suukaudse ravimvormi manustamisele. Immuunsupressiooniga patsientidel peab ravimi manustamine kestma kogu neutropeenilise faasi kestel.

Infusioonilahuse valmistamine:

Infusioonilahus sobib kokku füsioloogilise soolalahuse, Ringeri lahuse, Hartmanni lahuse (Ringerlaktaadi), 5% või 10% glükoosilahuse, 10% fruktoosilahuse ja 5% glükoosilahusega 0,225% NaCl või 0,45% NaCl lisandiga.

Kontsentraat infusioonilahuse valmistamiseks tuleb enne kasutamist lahjendada sobiva infusioonilahusega. Lahuse vähim ruumala võib olla 50 ml.

Ciprinol'i ei tohi segada teiste infusioonilahuste ja süstelahustega, mis on pH väärtuste 3...4 juures füüsikaliselt või keemiliselt ebastabiilsed. Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada ka teisi ravimeid, tuleb neid alati manustada tsiprofloksatsiinist eraldi.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus tsiroflokstsatiini, ravimi ükskõik millise abiaine või teiste kinolooni-tüüpi kemoterapeutikumide suhtes.

Patsientidele, kelle anamneesis on esinenud fluorokinoloonravist põhjustatud kõõlusekahjustus (vt lõik 4.4).

Rasedus ja imetamine (vt lõik 4.6).

Tsiprofloksatsiin on vastunäidustatud lastele ja alla 18-aastastele noorukitele.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tsiprofloksatsiin võib põhjustada raskeid kesknärvisüsteemi-poolseid reaktsioone: krampe, intrakraniaalse rõhu tõusu, toksilist psühhoosi koos kalduvusega enesetappudele, depressiooni, pearinglust, segasust, närvilisust. Seetõttu tuleks ravimit erilise ettevaatusega määrata eakatele

patsientidele ning kesknärvisüsteemi häiretega patsientidele (epilepsia, alanenud krambilävi, krambid anamneesis,aju verevarustuse halvenemine, apopleksia, psühhiaatrilised häired).

Raske maksapuudulikkusega patsientide seisund võib halveneda.

Patsientidel, kellel esineb glükoos-6-fosfaat-dehüdrogenaasi puudulikkus, võib areneda hemolüütiline aneemia.

Teadad on, et juba esimese annuse manustamine võib vallandada raskeid ülitundlikkusreaktsioone.

Tsiprofloksatsiin-ravi ajal tuleb kristalluuria vältimiseks vältida uriini muutumist leeliseliseks. Enne ravi alustamist tsiprofloksatsiiniga ning kogu ravikuuri ajal tuleb tagada patsiendi küllaldane hüdreeritus. Neerupuudulikkusega patsiendid peaksid ravimit saama väiksemates annustes või pikemate ajavahemike järel.

Patsient peaks tsiprofloksatsiin-ravi ajal hoiduma ülemäärasest viibimisest otsese päikesevalguse või kunstliku ultravioletvalguse käes, kuna kinoloonide kasutamine võib põhjustada fotosensibilisatsiooni.

Selle ravimi manustamise käigus võivad areneda resistentsed mikroorganismid. Seega tuleb erilist tähelepanu pöörata raskele ja kestvale kõhulahtisusele, kuna see võib viidata pseudomembranoossele koliidile. Sellisel juhul peaks lõpetama ravimi manustamise ja rakendama sobivaid ravimeetmeid.

Kinoloon-ravi käigus on üksikjuhtudel esinenud tendiniidi ja isegi kõõluserebendite juhte. Peamiselt tekkisid need eakatel patsientidel, kes said lisaks ka glükokortikoid-ravi. Kui patsiendil tekib valu kõõluste piirkonnas või ilmnevad esmased tendiniidi nähud, on soovitatav ravi katkestada. Ravi kestel ja vahetult pärast ravi lõppu peaksid patsiendid vältima liigset füüsilist pingutust.

Tsiprofloksatsiini tuleb kasutada ettevaatusega *myastenia gravis*’ega patsientidel.

Tsiprofloksatsiini ei tohi ordineerida lastele, teismelistele, rasedatele või imetavatele emadele, kuna puudub kogemus ravimi ohutuse kohta neil patsiendigruppidel ning kuna loomkatsete põhjal ei saa täielikult välistada, et antud aine võib põhjustada liigesekõhre kahjustust kasvavas organismis (vt lõik 4.3).

Ravi ajal ei tohi patsiendid tarvitada alkoholi.

Intravenoosne infusioon peab olema aeglane, kestusega üle 60 minuti. Tsiprofloksatsiini intravenoosse infusiooni korral on kirjeldatud lokaalseid reaktsioone punktisiooni kohas. Need reaktsioonid tekivad sagedamini, kui infusiooni aeg ei ületa 30 minutit või kui infusiooniks kasutatakse kämbla väikeseid veene (vt lõik 4.8).

Hoiatused ravimi abiainetes suhtes:

Ciprinol lahus sisaldab naatriumi ning võib seega olla kahjulik kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevatele patsientidele. 1 ml infusioonilahust sisaldab 3,61 mg naatriumi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kui tsiprofloksatsiini manustatakse samaaegselt *teofüllüüni* või *kofeiiniga*, võivad teofüllüüni või kofeiini kontsentratsioonid vereseerumis suurened; samuti võib pikeneda nimetatud ravimite eritumisaeg. Suureneb nende ravimite kõrvaltoimete esinemise tõenäosus.

Tsiprofloksatsiini ja *tsüklosporiini* samaaegsel manustamisel tugevneb tsüklosporiini nefrotoksiline toime. Seega on soovitatav teofüllüüni ja tsüklosporiini kontsentratsioone vereseerumis monitorida.

Tsiprofloksatsiini ja *suukaudsete antikoagulantide* (nt varfariini) samaaegne manustamine võib põhjustada veritsusaja pikenemist, seetõttu on soovitatav aeg-ajalt määrata protrombiiniaega.

Tsiprofloksatsiini manustamine *kortikosteroid-ravi* ajal suurendab kõõluserebendite tekke riski.

Tsiprofloksatsiini ja *fenütoiini* samaaegne manustamine võib põhjustada fenütoiini seerumikontsentratsioonide tõusu või langust.

Ettevaatus on vajalik ka diabeedihaigete ravimisel, kuna glibenklamiidi toime võib tugevneda, see võib viia hüpotülkeemia tekkele.

Loomuringutes ilmnes, et teatud *mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite* (nt fenbufeeni) samaaegne manustamine kinoloonide väga suurte annustega võib viia krampide tekkeni (hoiatus ei kehti atsetüülsalitsüülhappe kohta)..

Probenetsiid takistab tsiprofloksatsiini renaalset eritumist, mille tulemuseks on tsiprofloksatsiini suurenenud kontsentratsioon plasmas.

Täheldatud on *ropinirooli* plasmataseme tõusu ja kõrvaltoimete tugevnemist. Tsiprofloksatsiini ja ropinirooli kombinatsioonravi korral tuleb patsiendi seisundit jälgida ja vajadusel ropinirooli annust vähendada.

Ciprinol'i infusioonilahus/kontsentraati võib manustada ainult koos selliste ravimpreparaatidega, millega on kokkusobivus kindlalt tõestatud (vt lõik 6.2).

4.6 Rasedus ja imetamine

Tsiprofloksatsiini kasutamine raseduse ajal on vastunäidustatud. Nagu teised kinoloonid, põhjustab tsiprofloksatsiin noorloomadel liigeskõhre kahjustusi.

Kuna tsiprofloksatsiin eritub rinnapiima, on selle kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud. Ravi vajadusel tuleb imetamine lõpetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ciprinol'i tavalised annused võivad halvendada patsiendi tähelepanuvõimet; seda toimet tugevdab veelgi alkoholi samaaegne tarvitamine. Patsiente tuleb hoiatada, et ravi kestel võib olla nõrgenenud nende võime juhtida sõidukeid ja käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on iiveldus, kõhulahtisus ja nahalööve. Teised seedetrakti kõrvaltoimed on oksendamine, valu kõhus, meteorism ja söögiisu langus. Raske ja püsiva kõhulahtisuse või pseudomembranoosse koliidi tekkimisel tuleb ravi katkestada.

Kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed on vertiigo, peavalu, väsimus, erutuvus, depressioon, unetus, ärevus, krambid, intrakraniaalse rõhu tõus, toksilised psühhoosid koos kalduvusega enesetappudele, hallutsinatsioonid ja sensoorsed häired, nt nägemishäired, kahelinägemine, halb maitse suus, tinnitus.

Ülitundlikkusreaktsioonid: nahareaktsioonid (nahalööve, erütrem, pruuritus), palavik, näopiirkonna turse, harva valgustundlikkus ja väga harva anafülaktiline reaktsioon, vaskuliit, interstitsiaalne nefriit, Stevens-Johnson'i sündroom, seerumtõve-taoline reaktsioon, toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyell'i sündroom) ja eosinofilia.

Kardiovaskulaarsed häired: tahhükardia, minestamine, kuumahood, higierituse tõus ja migreen.

Ciprinol võib põhjustada vere suhkrusisalduse tõusu.

Infusioonikohal võib esineda valu ja kerget vaskuliiti.

Ciprinol-ravi ajal võib halveneda myasthenia gravis.

Kui patsient ei joo piisaval hulgal vedelikku, võib tekkida kristalluuria.

Võivad tekkida hälbend teatud laboratoorsetes vere- ja uriinianalüüsides: transaminaaside ja alkaalse fosfataasi mõõduvat aktiivsuse tõusu võib täheldada eelkõige maksapuudulikkusega patsientidel; võib esineda mõõduvat urea-, kreatiniini- ja bilirubiinitaseme (kolestaatilise ikterus) tõusu vereseerumis. Esineda võib erütrotsüütide, leukotsüütide ja trombotsüütide arvu tõusu või langust.

Tsiprofloksatsiini pikaajaline või korduv kasutamine võib põhjustada resistentsete bakterite või seente vohamise.

Kinolooneid võivad põhjustada artralgiat ja müalgiat, tendiniiti ja kõõluserebendeid, aga seda juhtub väga harva ja tavaliselt glükokortikoidide samaaegsel manustamisel.

Raskete kõrvaltoimete (eriti ülitundlikkusreaktsioonide, pseudomembranoosse koliidi, KNS-i häirete, hallutsinatsioonide ja kõõlusepiirkonna valude) ilmnemisel tuleb ravi katkestada.

4.9 Üleannustamine

Ravimi liiga suured annused võivad põhjustada iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust, peavalu ja pearinglust, raskematel juhtudel ka segasust, tremorit, hallutsinatsioone ja krampe. Üleannustamise korral rakendatakse sümptomaatilist ravi. Oluline on patsiendi piisav hüdreeritus ja uriini happelisuse tagamine (vältimaks kristalluuriat). Hemodialüüs ei ole mürgistuse korral kliiniliselt efektiivne.

5. FARMAKOLOGLISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: fluorokinolooneid, ATC-kood: J01MA02

Tsiprofloksatsiin on laia toimespektriga sünteetiline kemoterapeutikum, mis kuulub fluorokinolooneid rühma. Tema antimikroobne toime on seotud peamiselt I positsioonis paikneva tsüklopropani tsüklopropani, VI positsioonis paikneva fluoriid-iooni ning VII positsioonis paikneva piperasiinitsükli. Tsiprofloksatsiini peamine toimemehhanism seisneb bakteriaalse DNA-güraasi A-alaühiku inhibeerimises. Nimetatud ensüüm vastutab bakteri DNA replikatsiooni eest, mis on vajalik valkude sünteesiks. Tsiprofloksatsiin toimib nii paljunemis- kui puhkefaasis. Ravim toimib bakteritsiidset enamusse gram-negatiivsetesse ja mõnedesse gram-positiivsetesse mikroorganismidesse.

Resistentsus tähendab tavaliselt ristuvat resistentsust kõigi kinolooneid suhtes. Resistentsuse kujunemises osalevad tõenäoliselt kaks mehhanismi:

- DNA-güraasi A-alaühiku mutatsioon, mille tõttu väheneb bakteri afiinsus tsiprofloksatsiini suhtes (sellega seletatakse resistentsuse tekkimist *P. aeruginosa*'l);
- muutuste tekkimine rakumembraanis, mille tõttu väheneb bakteriraku permeaablus toimeaine suhtes.

Resistentsust on kõige sagedamini täheldatud *Pseudomonas aeruginosa* ja mõnede *Staphylococcus aureus*'e tüvede korral.

Alates tsiprofloksatsiini kliinilise kasutusse võtmisest on temaga edukalt ravitud erinevaid infektsioone kümnetel tuhandetel patsientidel. 3822-l patsiendil, kellele manustati tsiprofloksatsiini

suukaudselt või intravenooselt (paljudel juhtudel oli tegemist raske infektsiooniga), oli ravi üldine kliiniline efektiivsus väga kõrge – 94,2%. Ka bakteriaalse eradikatsiooni määrad olid samal patsientide grupil enamuse mikroorganismide osas sarnased – enam kui 80% isoleeritud bakteritest. Bakteriaalse eradikatsiooni määrad olid väiksemad *Pseudomonas spp.* (78,8%), *P. aeruginosa* (69,3%), *S. faecalis*'e (77,7%), *Acinetobacter spp.* (77,4%) ja *Chlamydia trachomatis*'e (65,6%) poolt põhjustatud infektsioonide korral. 75% patsientidest kirjeldati täielikku kliinilist ja bakterioloogilist paranemist ning lisaks 15% patsientidel täheldati paranemist või osalist paranemist.

Tsiprofloksatsiini näol on tegemist väga ohutu ravimiga, kõrvaltoimeid esines 4...10% patsientidest.

Tsiprofloksatsiin on valikravimiks gram-negatiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud komplitseerumata, raskete ja komplitseerunud kuseteede-, naha-, pehmete kudede ja luuinfektsioonide raviks; seedetrakti mitmete resistentsete mikroorganismide põhjustatud infektsioonide raviks; nosokomiaalpneumoonia, suguhaiguste, maksa- ja sapiteede infektsioonide ning neutropeeniliste patsientide gram-negatiivse bakteriaalse meningiidi raviks. Tsiprofloksatsiin on valikravimiks ka infektsioonide profülaktikas enne kõhuõõne-, ortopeedilisi ja uroloogilisi operatsioone. Kuna tsiprofloksatsiin ei toimi anaeroobidesse, tuleb seda anaeroobsete infektsioonidega patsientidel kombineerida metronidasooli või klindamütsiiniga. Tsiprofloksatsiin ei sobi esmavalikuravimiks keskkõrvapõletiku, sinusiidi, tonsilliidi või pneumoonia ambulatoorseks raviks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

60 minutit pärast 200 mg või 400 mg infusiooni algust on ravimi kontsentratsioon vereseerumis vastavalt 2,1 µg/ml ja 4,6 µg/ml. Ravimi manustamise esimese 2 tunni jooksul on ravimi kontsentratsioonid uriinis peaaegu 100 korda suuremad kui kontsentratsioonid vereseerumis. Ravimi poolväärtusaeg on 3...5 tundi.

Jaotumine

Tsiprofloksatsiin seondub vereplasma valkudega 19...40% ulatuses.

Tsiprofloksatsiini näiv jaotusruumala pärast suukaudset või intravenooset manustamist on püsiseisundi tingimustes 1,74...5,0 l/kg - see viitab tsiprofloksatsiini ulatuslikule penetreerumisele organismi kudedesse.

Tsiprofloksatsiini terapeutilisi kontsentratsioone on leitud erinevates kudedes: bronhide limaskestas, kopsudes, pleuraõõne eksudaadis, maksas, sapipõies, sapis, peritoneaalvedelikus, neerudes, reproduktiivorganites ja genitaalides, eesnäärmes, luudes, sünoviaalkoes ja -vedelikus, nahas ning silma eeskambris. Suurimad kontsentratsioonid kujunevad maksas, sapipõies, sapis, neerudes ja eesnäärmesekreedis.

Ravimi kontsentratsioonid tserebrovaskulaarses vedelikus moodustavad enamasti 50% kontsentratsioonist vereseerumis. Kuna aga meningiidi korral on hematoentsefaalbarjääri läbitavus suurenenud, ületab ravimi kontsentratsioon enamike enterobakterite MIK-i.

Tsiprofloksatsiini kontsentratsioonid erinevates kudedes:

Kude/koevedelik	Annus (mg)	Kontsentratsiooni määramise aeg pärast manustamist (tundides)	Kontsentratsioon (µg/ml või µg/g)
Respiratoorsed organid			
bronhide limaskest	500 suukaudselt	1	0,56
kopsud	100 iv	1	2,6
pleuraõõne vedelik	1,5/kg iv	1,5	0,74
Seedeorganid			
peritoneaalvedelik	100 iv	1	1,1
sapp	500 suukaudselt	1	7,5
väljaheited	500 suukaudselt	pärast 24	3,6

maks	750 suukaudselt	3	9,8
Kuseteede süsteem			
eesnäärme kude	500 suukaudselt	1	0,6
eesnäärme kude	100 iv	0,5	0,8
Suguorganid			
emakakael	500 suukaudselt	6...7	0,9
Teised koed			
liikvor (põletikus)	500 suukaudselt	3	0,35
liikvor (põletikuta)	500 suukaudselt	2	0,06
subkutaanne adipoosne kude	100 iv	1...4	0,1...0,8
kortikaalne luu	200 iv	1...4	6,9
silma eeskamber	750 suukaudselt	1,5	0,7

Kui võrrelda tsiprofloksatsiini kontsentratsioone sama tüüpi põletikuta ja põletikulistes kudedes, selgub, et põletikulises koes on ravimi kontsentratsioon oluliselt kõrgem. Selle põhjuseks on tõenäoliselt tsiprofloksatsiini seondumine leukotsüütide ja raku lagunemisejääkidega. Kuna infektsioonipiirkonnas on ravimil rohkem seondumiskohti (toimub leukotsüütide migratsioon ja kumulatsioon infektsioonikoldesse, põletikureaktsioon ning lokaalne rakkude lagunemine), tungib toimeaine põletikulisse koesse paremini. Sellel eripäral on kaks kliiniliselt olulisemat tagajärge:

- tänu sellisele jaotumisele koes ja rakkude kõrgele läbilaskevõimele on tsiprofloksatsiini kontsentratsioonid vereplasmas pärast 100...500 mg annust tunduvalt väiksemad kui β -laktaamantibootikumide või aminoglükosiidide võrreldava annuse manustamise korral;
- kuna tsiprofloksatsiin tungib intensiivselt rakkudesse, on tal tugevam toime intratsellulaarsetesse patogeenidesse, nt mükobakteritesse ja *Legionella pneumophila*'sse.

Tsiprofloksatsiin läbib platsentaarbarjääri. Ravim eritub inimestel ka rinnapiima.

Metabolism

Kinolooni metaboolne biotransformatsioon toimub kahest kohast: muutused toimuvad VII positsiooni piperasiinitsükli ning III positsioonis formeerub glükuroniid. Tsiprofloksatsiin elimineerub organismist peamiselt muutumatul kujul. Pärast suukaudset manustamist eritub tsiprofloksatsiinist 8...20% metaboliitidena neerude kaudu. Muutumatu kujul toimeaine ning piperasiin-metaboliidid erituvad sapiga, kuigi küllaltki väikeses koguses. Väike osa 7-piperasiinmetaboliitidest re-absorbeerub seedetraktist. Selline tsiprofloksatsiini kahekordne eliminatsioon mõjutab oluliselt ka tema farmakokineetikat. See seletab ka ravimi suhteliselt lühikest poolväärtusaega (3...5 tundi). Selline eliminatsioon ennetab ka tsiprofloksatsiini kuhjumist vereplasmasse nõrgenenud neeru- ja maksafunktsiooni korral.

Eliminatsioon

Tsiprofloksatsiin eritub peamiselt uriiniga. 48 tundi pärast manustamist on organismist elimineerunud 30...50% metaboliseerumata ravimist ja aktiivsetest metaboliitidest ning 11...12% inaktiivsetest metaboliitidest. Selle aja jooksul eritub väljaheitega kuni 8% metaboliitidest. Tsiprofloksatsiini renaalne kliirens (umbes 5 ml/s) ületab normaalse glomerulaarfiltratsiooni. Tõenäoliselt eritub suur osa tsiprofloksatsiinist ka neerutuubulite kaudu. Üldmainitud tõestab ka see, et probenetsiidi ja tsiprofloksatsiini samaaegne manustamine vähendab tsiprofloksatsiini renaalset eritumist 50% võrra.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ägeda toksilisuse uuringud näitasid tsiprofloksatsiini madalat toksilisust. Pikaajaline tsiprofloksatsiini manustamine katseloomadele põhjustab neeru- ja liigesekahjustusi. Tsiprofloksatsiinil pole teratogeenset, embrüotoksilist ega kartsinogeenset toimet. Ravimi mutageensuse uurimiseks teostatud rutiinsetest testidest olid kõik peale kahe (hiire lümfomirakkude test ja juhusliku DNA sünteesi test) negatiivsed. On üsna tõenäoline, et kaks nimetatud testi võisid *in vitro* anda ka valepositiivse tulemuse ja seepärast tuleks neid katseid korrata *in vivo* tingimustes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Infusioonilahuse kontsentraat: piimhape, vesinikkloriidhape, dinaatriumedetaat, süstevesi.

Infusioonilahus: naatriumlaktaat, naatriumkloriid, vesinikkloriidhape, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Ciprinol'i ei tohi segada teiste infusioonilahuste ja süstelahustega, mis on pH väärtuste 3...4 juures füüsikaliselt või keemiliselt ebastabiilsed.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Infusioonilahuse kontsentraat: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Infusioonilahus: Hoida temperatuuril kuni 30°C, valguse eest kaitstult. Mitte hoida sügavkülmas.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Infusioonilahuse kontsentraat: pakend sisaldab 5 ampulli 10 ml (10 mg/ml) kontsentradiiga.

Infusioonilahus: 1 viaal sisaldab 50 ml, 100 ml või 200 ml lahust (2 mg/ml). Viaal on varustatud kummikorgi ja alumiiniumist korgikattega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Infusioonilahus tuleb valmistada vahetult enne manustamist.

Infusioonilahus sobib kokku füsioloogilise soolalahuse, Ringeri lahuse, Hartmanni lahuse (Ringerlaktaadi), 5% või 10% glükoosilahuse, 10% fruktoosilahuse ja 5% glükoosilahusega 0,225% NaCl või 0,45% NaCl lisandiga.

Infusioonilahuse kontsentraat tuleb enne kasutamist lahjendada sobiva infusioonilahusega. Lahuse vähim ruumala võib olla 50 ml.

Ciprinol'i ei tohi segada teiste infusioonilahuste ja süstelahustega, mis on pH väärtuste 3...4 juures füüsikaliselt või keemiliselt ebastabiilsed (nt penitsilliin, hepariin). Kui patsiendile tuleb samaaegselt manustada ka teisi ravimeid, tuleb neid alati manustada tsiprofloksatsiinist eraldi.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Krka, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Ciprinol 2 mg/ml infusioonilahus: 307800

Ciprinol 100 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon: 072194

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Ciprinol 2 mg/ml infusioonilahus: 26.04.2000/22.10.2010

Ciprinol 100 mg/10 ml infusioonilahuse kontsentratsioon : 13.09.1994/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2012