

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Ципринол®

(Ciprinol®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл розчину містить 2 мг ципрофлоксацину у вигляді лактату;

допоміжні речовини: натрію лактат, натрію хлорид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів. АТС J01M A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі

Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені чутливими до ципрофлоксацину збудниками:

- ☐ інфекції **дихальних шляхів**. При амбулаторному лікуванні пневмоній, спричинених пневмококами, ципрофлоксацин не слід застосовувати як препарат першого вибору. Ципрофлоксацин рекомендується для лікування пневмоній, викликаних *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* та стафілококами;
- ☐ інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа;
- ☐ інфекції очей;
- ☐ інфекції органів черевної порожнини, бактеріальні інфекції шлунково-кишкового тракту;
- ☐ інфекції жовчного міхура, жовчовивідних шляхів та перитоніт;
- ☐ інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- ☐ інфекції органів малого таза, включаючи гонорею, аднексит, простатит;
- ☐ інфекції шкіри та м'яких тканин;
- ☐ інфекції кісток і суглобів;
- ☐ **сепсис**;
- ☐ профілактика та лікування інфекцій у хворих з ослабленим імунітетом (у тому числі під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії);
- ☐ вибіркова деконтамінація кишечника під час лікування імунодепресантами.

Діти

Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат II та III лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli* (вік дітей, які отримували лікування, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом легень (вік дітей, які отримували лікування, становив від 5 до 17 років).

Лікування ципрофлоксацином можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь, через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин. Лікування дітей проводилося тільки за зазначеними вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Дорослі та діти

Зниження ризику виникнення або прогресування захворювання сибірською виразкою після аерогенного контакту з *Bacillus anthracis*.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-яких інших компонентів препарату, а також до інших фторхінолонів.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування слід встановлювати індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, а також від чутливості збудника. Якщо застосування препарату внутрішньо неможливе, рекомендується розпочинати лікування з внутрішньовенного введення. Розчин препарату можна вводити нерозведеним або після додавання до інших інфузійних розчинів.

Сумісність з іншими розчинами

Інфузійний розчин ципрофлоксацину сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, лактатним розчином Рінгера, 5 % і 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози, а також 5 % розчином глюкози з 0,225 % NaCl або 0,45 % NaCl. Розчин, одержаний після змішування ципрофлоксацину з сумісними інфузійними розчинами, слід використати найближчим часом через можливість контамінації мікроорганізмами, а також чутливості препарату до світла (тому флакон слід виймати з коробки тільки перед застосуванням). При зберіганні в умовах потрапляння сонячного освітлення гарантована стабільність розчину 3 дні.

Якщо сумісність з іншим інфузійним препаратом не підтверджена, інфузійний розчин ципрофлоксацину слід вводити окремо. Видимими ознаками несумісності є випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину.

При зберіганні інфузійного розчину ципрофлоксацину при низьких температурах може утворюватись осад, який розчиняється при кімнатній температурі. Тому не рекомендується зберігати інфузійний розчин у холодильнику.

При інфекціях сечовивідних шляхів (у тому числі при гострому неускладненому циститі у жінок, а також при гострій неускладненій гонорей) ципрофлоксацин можна вводити внутрішньовенно у дозі 100 мг 2 рази на добу. При інфекціях дихальних шляхів та при інших інфекціях, залежно від ступеня тяжкості процесу та виду збудника, препарат вводити у дозі 200-400 мг 2 рази на добу. Тривалість інфузії ципрофлоксацину має становити 60 хвилин.

При інфекціях тяжкого перебігу, при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз, при інфекціях органів черевної порожнини, кісток та суглобів, спричинених *Pseudomonas* або стафілококами, при перитоніті та септицемії, а також при гострих пневмоніях, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, дозу слід збільшити до 400 мг тричі на добу. Максимальна добова доза становить 1200 мг.

Режим дозування пацієнтам літнього віку

Пацієнтам літнього віку слід призначати нижчі дози ципрофлоксацину, виходячи з тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Діти

Лікування ципрофлоксацином можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколишніх тканин.

Лікування дітей проводилося тільки за наведеними вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

При відсутності інших призначень слід дотримуватися наступного режиму дозування:

для лікування ускладнень муковісцидозу легень, викликаних *Pseudomonas aeruginosa* (досвід застосування тільки дітям віком від 5 до 17 років) рекомендована доза ципрофлоксацину становить 10 мг /кг маси тіла внутрішньовенно 3 рази на добу (максимальна доза – 1200 мг). Тривалість курсу лікування становить 10-14 днів.

Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів або пієлонефриту доза має становити від 6 до 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин, але не більше максимальної дози 400 мг.

Для профілактики і лікування захворювання легеневою формою сибірської виразки доза для дорослих становить 400 мг внутрішньовенно 2 рази на добу, для дітей $\square$ 10 мг/кг маси тіла внутрішньовенно 2 рази на добу. Не слід перевищувати максимальну разову дозу $\square$ 400 мг внутрішньовенно (максимальна добова доза $\square$ 800 мг). Прийом препарату слід розпочинати одразу після припущення або підтвердження інфікування. Загальна тривалість прийому ципрофлоксацину при легеневій формі сибірської виразки становить 60 днів.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дорослих

1. Порушення функції нирок.

$\square$ При кліренсі креатиніну від 31 до 60 мл/хв/1,73 м² або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна доза ципрофлоксацину при внутрішньовенному введенні має становити 800 мг на добу.

$\square$ При кліренсі креатиніну 30 мл/хв/1,73 м² або менше, або його концентрації у плазмі крові від 2/100 мл або більше максимальна доза ципрофлоксацину при внутрішньовенному введенні має становити 400 мг на добу.

2. Порушення функції нирок + гемодіаліз.

Максимальна доза ципрофлоксацину при внутрішньовенному введенні має становити 400 мг на добу; у дні проведення гемодіалізу ципрофлоксацин приймають після цієї процедури.

3. Порушення функції нирок + перитонеальний діаліз в амбулаторних пацієнтів.

Розчин ципрофлоксацину для інфузій додається до діалізату (внутрішньо перитонеально): 50 мг ципрофлоксацину на 1 літр діалізату вводиться 4 рази на добу кожні 6 годин.

4. Порушення функції печінки. Коригування

دوزи не потрібне.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дітей не вивчався.

Тривалість курсу лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та результатів бактеріологічних досліджень.

Рекомендується продовжувати лікування протягом принаймні 3-х діб після нормалізації температури або зникнення клінічних симптомів. Тривалість курсу лікування при гострій неускладненій гонорей та циститі становить 1 добу. При інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини тривалість лікування становить 7 діб. При остеомієліті курс терапії можна продовжити до 2-х місяців. При інших інфекціях тривалість курсу лікування зазвичай становить 7-14 діб. Для хворих з ослабленим імунітетом лікування слід проводити протягом усього періоду нейтропенії. При інфекціях, спричинених стрептококами та хламідіями, лікування має тривати не менше 10 діб.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

- грибкові суперінфекції, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю).

З боку крові та лімфатичної системи:

- еозинофілія, лейкопенія, анемія, гранулоцитопенія, лейкоцитоз, зміна рівня протромбіну, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку, лімфаденопатія, ацидоз, моноцитоз, метгемоглобінемія, гіперкаліємія, збільшення рівня тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, збільшення рівня сечової кислоти, геморагічний діатез, циліндрурія.

З боку імунної системи:

- алергічні реакції; алергічний/ангіоневротичний набряк; анафілактичні реакції; анафілактичний шок (небезпечний для життя); реакції, подібні до сироваткової хвороби.

З боку травлення та обміну речовин:

- анорексія, гіперглікемія, гіпоглікемія, загострення падагри.

Психічні розлади:

- психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції, порушення поведінки, суїцидальні думки, спроба самогубства.

З боку нервової системи:

- головний біль, слабкість, розлади сну, летаргія, сонливість, маніакальна реакція, ажитація, порушення смаку, парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми, запаморочення, мігрень, порушення координації, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія, периферична нейропатія, полінейропатія, дезорієнтація, деперсоналізація.

З боку органів зору:

- зниження гостроті зору, ністагм, біль в очах, порушення сприйняття кольорів.

З боку органів слуху:

- дзвін у вухах, порушення слуху, втрата слуху.

З боку серцево-судинної системи:

- тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія, відчуття серцебиття, тріпотіння передсердь, шлуночкові ектопії, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт, артеріальна гіпертензія, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, тромбоз судин головного мозку, флєбт.

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади:

- диспное (включаючи астматичні стани), носова кровотеча, набряк легень, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія.

З боку шлунково-кишкового тракту та обміну речовин:

- нудота, діарея, блювання, біль у животі, диспептичні розлади, метеоризм, панкреатит, болючість слизової оболонки порожнини рота, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі.

З боку гепатобіліарної системи:

- підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний), некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю).

З боку шкіри та підшкірних тканин:

- висипання, свербіж, кропив'янка, реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирців, петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стивенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю), шкірний кандидоз, гіперпігментація, ексфоліативний дерматит, еритема.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:

- біль, м'язово-скелетний біль, (біль у кінцівках, у поперековій ділянці, у грудних залозах), артрит, артралгії, міалгії, підвищення м'язового тонуусу і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових), загострення симптомів міастенії.

З боку нирок та сечовивідної системи:

- порушення функції нирок, ниркова недостатність, гематурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, уретральна кровотеча, поліурія, порушення сечовипускання.

З боку статевих систем:

- вагініт.

Загальні порушення:

- неспецифічний больовий синдром, нездужання, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз), порушення ходи, гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

Лабораторні показники:

- підвищення активності лужної фосфатази крові, відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К.

При виникненні тяжких побічних ефектів (особливо реакцій підвищеної чутливості, псевдомембранозного коліту, порушень з боку центральної нервової системи, галюцинацій або болю у ділянці сухожилля) лікування слід припинити.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування у дозі 12 г призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності. Специфічний антидот невідомий. Рекомендуються звичайні заходи невідкладної допомоги; додатково можна провести гемодіаліз та перитонеальний діаліз. Шляхом гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (< 10 %).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю внаслідок відсутності клінічного досвіду. Існує ймовірність негативного впливу ципрофлоксацину на розвиток суглобового хряща в організмі дитини.

Діти.

Застосування ципрофлоксацину дітям допустиме лише за окремими показаннями (див. розділ «Показання») у випадках, коли очікувана користь переважає потенційний ризик. Кількість досліджень у таких пацієнтів недостатня; не виключена можливість ушкодження суглобового хряща протягом росту.

Особливості застосування.

Застосування дітям та підліткам.

Як і у випадку інших препаратів цього класу, було показано, що у статевонезрілих тварин ципрофлоксацин спричиняє артропію суглобів. При аналізі доступних даних безпеки застосування ципрофлоксацину пацієнтами віком до 18 років не виявлено будь-яких доказів ушкоджень хряща або суглобів, пов'язаних з лікуванням препаратом. Дітям препарат можна застосовувати лише за життєвими показаннями.

Тяжкі інфекції та змішані інфекції, спричинені грампозитивними бактеріями та анаеробними патогенними мікроорганізмами.

Монотерапія ципрофлоксацином не призначена для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, що можуть бути спричинені грампозитивними бактеріями або анаеробними патогенами. У випадку таких інфекцій одночасно з ципрофлоксацином слід застосовувати відповідні антибактеріальні засоби.

Стрептококові інфекції (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендований для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Внутрішньочеревні інфекції

Дані щодо ефективності ципрофлоксацину для лікування післяопераційних внутрішньочеревних інфекцій обмежені.

Інфекції кісток та суглобів

Ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з іншими антимікробними засобами залежно від результатів мікробіологічного аналізу.

Аерозольний контакт зі збудником сибірської виразки

Застосування препарату людям ґрунтується на даних чутливості збудника *in vitro*, даних експериментальних моделей на тваринах. Лікар повинен ознайомитися з національною та/або міжнародною загальновизнаною документацією щодо лікування сибірської виразки.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів ципрофлоксацин слід застосовувати, якщо не можна вдатися до інших видів лікування; його застосування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного аналізу.

Інші специфічні тяжкі інфекції

Для лікування інших тяжких інфекцій ципрофлоксацин слід застосовувати відповідно до офіційних призначень або після ретельної оцінки користь/ризик у випадку неможливості застосування інших терапій або після невдачі традиційного лікування та якщо дані мікробіологічного аналізу виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Підвищена чутливість

Після разової дози ципрофлоксацину можливе виникнення реакцій гіперчутливості та алергічних реакцій, у тому числі анафілактичних та анафілактоїдних, що можуть бути небезпечними для життя. У випадку появи таких реакцій слід припинити застосування ципрофлоксацину та у разі потреби надати відповідну медичну допомогу.

Кістково-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не слід застосовувати пацієнтам, які мають в анамнезі захворювання /пошкодження сухожилля, зумовлені лікуванням хінолонами. Однак у деяких випадках після мікробіологічного визначення збудника та оцінки користі-ризiku ципрофлоксацин можна призначати таким пацієнтам для лікування певних тяжких інфекцій, зокрема у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли мікробіологічні дані можуть виправдати застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт та розрив сухожилля (особливо ахіллового), інколи білатеральні, можуть трапитися вже у перші 48 годин після застосування ципрофлоксацину. Ризик тендинопатії може зростати у пацієнтів літнього віку або у випадку супутнього застосування кортикостероїдів.

При ознаках тендиніту слід тримати уражену кінцівку у спокої та уникати невідповідного фізичного навантаження (оскільки може підвищитися ризик розриву сухожилля). За будь-яких ознак тендиніту (при болісному набряканні, запаленні) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ципрофлоксацин з обережністю слід застосовувати пацієнтам з міастенією ґравіс.

Фоточутливість

Було показано, що ципрофлоксацин здатний зумовити реакції фоточутливості. Пацієнтам, які застосовують ципрофлоксацин, слід порадити уникати прямого впливу надмірних сонячних променів чи УФ-опромінення у період лікування.

Центральна нервова система

Хінолони відомі здатністю спричиняти судоми або знижувати поріг їх виникнення.

Ципрофлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з порушеннями ЦНС, які можуть бути схильні до судом. У випадку виникнення судом застосування ципрофлоксацину слід припинити. Психічні реакції можуть виникнути вже після першого застосування препарату. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до таких станів, коли поведінка пацієнта стає для нього загрозовою. У таких випадках слід припинити застосування ципрофлоксацину.

При застосуванні ципрофлоксацину відзначалися випадки полінейропатії (визначеної за такими неврологічними симптомами як біль, відчуття печіння, порушення чутливості або м'язова слабкість, окремо чи у комбінації). Якщо пацієнт має симптоми нейропатії, у тому числі болю, відчуття печіння, поколювання, заніміння та/або слабкість, застосування ципрофлоксацину слід припинити для запобігання розвитку необоротних станів.

Кардіальні порушення

Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Загалом пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричиняти пролонгацію інтервалу QT (антиаритмічні препарати класу Ia або III), та у хворих із факторами ризику щодо зазначених станів (пролонгація QT в анамнезі, некоригована гіпокаліємія).

Оскільки при застосуванні ципрофлоксацину зафіксовано випадки подовження інтервалу QT, його слід з обережністю застосовувати пацієнтам з ризиком розвитку аритмії типу «пірует».

Шлунково-кишковий тракт

Виникнення тяжкої та стійкої діареї протягом лікування чи після нього (у тому числі протягом кількох тижнів потому) може свідчити про антибіотикоасоційований коліт (що загрожує життю, з можливим летальним наслідком), який потребує негайного лікування. У таких випадках слід негайно припинити застосування ципрофлоксацину і розпочати застосування відповідної терапії (ванкоміцин, перорально, 4 x 250 мг/добу). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

Нирки та сечовидільна система

При застосуванні ципрофлоксацину відзначалися випадки кристалурії. При застосуванні ципрофлоксацину слід вживати належну кількість рідини та уникати надмірної лужності сечі.

Гепатобіліарна система

На тлі застосування ципрофлоксацину відзначалися випадки печінкового некрозу та загрозової для життя печінкової недостатності. У випадку будь-яких ознак хвороб печінки (таких як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж, чутливість ділянок живота при пальпації), лікування слід припинити.

Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

При застосуванні ципрофлоксацину пацієнтам із недостатністю глюкозо-6-фосфатдегідрогенази спостерігалися гемолітичні реакції. Застосування ципрофлоксацину таким пацієнтам слід уникати, якщо лише потенційна користь не переважає можливий ризик.

У такому випадку слід стежити за можливою появою гемолізу.

Резистентність

Протягом лікування ципрофлоксацином або після того можливе виникнення резистентних до нього бактерій з клінічно вираженою суперінфекцією або без неї. Можливий деякий ризик виділення резистентних до ципрофлоксацину бактерій протягом подовженого лікування та при лікуванні нозокоміальних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* та *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Відомо, що ципрофлоксацин є інгібітором помірної дії ферментів 1A2 цитохрому P450. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, які метаболізуються аналогічним ферментним шляхом (таких як теофілін, клозапін, ропінірол, тизанідин, метилксантин, кофеїн, дулоксетин). Збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові пов'язане з пригніченням їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином, що може викликати специфічні побічні ефекти.

Вплив на лабораторні показники

Активність ципрофлоксацину стосовно *Mycobacterium tuberculosis in vitro* може призвести до хибно-негативних результатів аналізів зразку пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Реакції у місці введення

При внутрішньовенному застосуванні ципрофлоксацину відзначалися місцеві реакції, що трапляються частіше, якщо тривалість інфузії становить 30 хв або менше. Вони можуть проявлятися у вигляді місцевих шкірних реакцій, що швидко минають після завершення інфузії. Подальше внутрішньовенне застосування не протипоказане, якщо тільки реакції не повторюються чи не погіршуються.

Під час лікування пацієнти не повинні вживати алкоголь.

Особливі попередження щодо неактивних компонентів

1 мл ципрофлоксацину, розчину для інфузій, містить 0,01571 ммоль (або 3,61 мг) натрію. Пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію (пацієнти із застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом) слід бути уважним при прийомі препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат може впливати на швидкість реакції, тому пацієнтам на період лікування слід обмежити діяльність, що вимагає концентрації уваги та швидкої реакції.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні препарати класу IA або III

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антиаритмічних препаратів класу Ia або III, оскільки ципрофлоксацин має адитивний ефект при подовженні інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Формування хелатного комплексу

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатзв'язуючих полімерів (севеламер, лантану карбонат), сукральфатів або антацидів, а також із препаратами з великою буферною ємністю (таблетки диданозину), що містять магній, алюміній або кальцій, абсорбція ципрофлоксацину знижується. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до або принаймні через 4 години після прийому цих препаратів.

Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H_2 -рецепторів.

Харчові та молочні продукти

Слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію). Решта продуктів із вмістом кальцію значною мірою не впливають на всмоктування ципрофлоксацину.

Пробенецид

Пробенецид сповільнює виведення ципрофлоксацину з жовчю. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид, та ципрофлоксацин призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

Урикозуричні препарати (алопуринол) сприяють уповільненню елімінації ципрофлоксацину на 50 % і збільшенню його концентрації у плазмі крові.

Метоклопрамід

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину (при пероральному прийомі), що призводить до скорочення часу до досягнення максимальної концентрації препарату у плазмі крові. На біодоступність ципрофлоксацину жодного впливу не спостерігалось.

Омепразол

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і показника «площа під кривою співвідношення концентрація-час (AUC)» ципрофлоксацину.

Тизанідин

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину у сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції. Тому одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять тизанідин, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомлялося про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові.

Метотрексат

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. У зв'язку з цим за пацієнтами, які одержують комбіновану терапію метотрексатом і ципрофлоксацином, слід здійснювати ретельний нагляд.

Нестероїдні протизапальні засоби

Комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (окрім ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та циклоспорину спостерігалось транзиторне підвищення концентрації сироваткового креатиніну. Тому таким пацієнтам необхідний частий контроль показника концентрації сироваткового креатиніну (двічі на тиждень).

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К може посилюватися антикоагулянтна дія ципрофлоксацину. Ступінь ризику може варіюватися залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час та одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К (варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флундіону).

Глібенкламід

В окремих випадках одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, які містять глібенкламід, може підвищити інтенсивність дії глібенкламід (гіпоглікемія).

Дулоксетин

Одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до підвищення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксаціном, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину (див. розділ «Особливості застосування»).

Ропінірол

Одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксаціном, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до підвищення AUC і C_{max} ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час та одразу після сумісного введення з ципрофлоксаціном (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн

Одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн та ципрофлоксацину, інгібітору ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до зменшення кліренсу лідокаїну, який був введений внутрішньовенно, на 22 %. Хоча лідокаїн добре переноситься, після одночасного застосування його з ципрофлоксаціном може спостерігатися певна взаємодія, яка може супроводжуватися побічними реакціями.

Клозапін

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 % відповідно. Клінічний нагляд та відповідна корекція дози клозапіну рекомендується здійснювати під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксаціном (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл

Після перорального застосування 50 мг силденафілу одночасно з 500 мг ципрофлоксацину C_{max} та AUC силденафілу підвищуються приблизно вдвічі. Тому слід з обережністю призначати ципрофлоксацин одночасно із силденафілом з ретельною оцінкою співвідношення «ризик-користь».

Ципрофлоксацин можна застосовувати у комбінаціях з азлоциліном і цефтазидином при інфекціях, спричинених *Pseudomonas*; з мезлоциліном, азлоциліном та іншими ефективними бета-лактамами антибіотиками – при стрептококових інфекціях; з ізоксазолпеніцилінами, ванкоміцином – при стафілококових інфекціях; з метронідазолом, кліндаміцином – при анаеробних інфекціях.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, що відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, необхідній для нормального метаболізму бактеріальної клітини, що призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат чинить швидку та виражену бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Проявляє високу ефективність майже до всіх грамнегативних та грампозитивних збудників. До ципрофлоксацину чутливі *Escherichia coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Serratia* spp.,

Hafnia spp., *Edwardsiella* spp., *Proteus* (як індолпозитивні, так і індолнегативні штами), *Morganella* spp., *Providencia* spp., *Yersinia*, *Vibrio* spp., *Aeromonas* spp., *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter* spp., *Pseudomonas* spp. (у тому числі *Pseudomonas aeruginosa*), *Legionella*, *Moraxella* spp., *Branhamella* spp., *Acinetobacter* spp., *Brucella* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій.

Ципрофлоксацин також активний проти *Bacillus anthracis*.

Різну чутливість проявляють *Gardnerella* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*. Анаеробні коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) помірно чутливі до ципрофлоксацину, а *Bacteroides* — стійкий. Ципрофлоксацин ефективний відносно бактерій, що продукують бета-лактамази. Проявляє активність також щодо мікроорганізмів, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. У деяких випадках ципрофлоксацин активний відносно штамів мікроорганізмів, резистентних до інших препаратів групи фторхінолонів. Проте слід мати на увазі, що між різними фторхінолонами існує перехресна резистентність. Як правило, резистентні до препарату *Enterococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, *Treponema pallidum*. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово («багатоступінчастий» тип).

Поширеність резистентних штамів може змінюватися залежно від регіону, і, крім того, змінюватися з часом. Бажано використовувати місцеву інформацію чутливості мікроорганізмів до ципрофлоксацину, особливо у випадку лікування тяжких інфекцій. Надана інформація дозволяє отримати лише приблизні показники чутливості і резистентності тих або інших мікроорганізмів до ципрофлоксацину.

Фармакокінетика. Ципрофлоксацин швидко і добре проникає в усі тканини організму. Максимальні концентрації у плазмі крові після внутрішньовенного введення досягаються через 60-90 хвилин. Об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги досягає 2-3 л/кг. Оскільки зв'язування ципрофлоксацину з білками крові незначне (20-30 %), а речовина знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі, майже вся кількість введеного препарату може вільно дифундувати в екстравазальний простір. У зв'язку з цим концентрації ципрофлоксацину у деяких рідинах і тканинах організму можуть у багато разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові (зокрема відзначається висока концентрація ципрофлоксацину в жовчі). Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (майже 45 % — у незміненому вигляді, близько 11 % — у вигляді метаболітів). Через кишечник виділяється решта дози (приблизно 20 % — у незміненому вигляді, майже 5-6 % — у вигляді метаболітів). Нирковий кліренс становить 3-5 мл/хв/кг, загальний кліренс — 8-10 мл/хв/кг. Період напіввиведення становить 3-5 годин. У зв'язку з тим, що препарат виводиться різними шляхами, збільшення періоду напіввиведення спостерігається лише при значному порушенні функції нирок (можливе збільшення цього показника до 12 годин).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтувато-зеленуватого кольору, практично без механічних включень.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з інфузійними розчинами та ін'єкціями, що мають при рН 3-4 фізичну та хімічну нестабільність (пеніцилін, гепарин).

Не слід змішувати препарат з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Розчин для інфузій по 50 мл (100 мг) № 1 у флаконі та картонній коробці.

Розчин для інфузій по 100 мл (200 мг) № 1 у флаконі та картонній коробці.

Розчин для інфузій по 200 мл (400 мг) № 1 у флаконі та картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/

KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/

Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.