

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОФЛОКСАЦИН
(CIPROFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: 100 мл розчину містять 200 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: кислота молочна, натрію хлорид, динатрію едетат, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів. Ципрофлоксацин. Код АТХJ01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин пригнічує фермент ДНК-гіразу, який відіграє важливу роль у процесі сегментної деспіралізації та спіралізації хромосоми під час фази розмноження бактерій і запобігає хромосомній транскрипції інформації, що необхідна для здійснення нормального метаболізму бактеріальної клітини, яка призводить до пригнічення здатності збудника розмножуватися. Препарат здійснює швидкий та виражений бактерицидний вплив на мікроорганізми, що знаходяться як у фазі розмноження, так і у фазі спокою. Проявляє високу ефективність стосовно практично 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*, *Neisseria* spp., *Moraxella* spp., *Branhamella* spp., *Acinetobacter* spp., *Brucella* spp., *Staphylococcus* spp., *Listeria* spp., *Corynebacterium*, *Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій. Різну чутливість проявляють *Gardnerella* spp., *Flavobacterium* spp., *Alcaligenes* spp., *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus 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 стосовно бактерій, які 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 *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*, *Treponema pallidum*. Резистентність до ципрофлоксацину розвивається повільно і поступово («багатоступінчастий» тип).

Фармакокінетика.

Ципрофлоксацин швидко і добре проникає в усі тканини організму. Максимальні концентрації у плазмі крові після внутрішньовенного введення досягаються через 60-90 хв. Об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги досягає 2-3 л/кг. Оскільки зв'язування ципрофлоксацину з білками 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 в деяких рідинах і тканинах організму спроможні значно перевищувати рівень препарату в сироватці крові (зокрема, відзначається висока концентрація ципрофлоксацину в жовчі). Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (майже 45 % – у незміненому вигляді, десь 11 % – у вигляді метаболітів). Через кишечник виділяється інша частина 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).

Клінічні характеристики.

Показання.

Показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Перед початком терапії слід звернути особливу увагу на всю доступну інформацію щодо резистентності до ципрофлоксацину.

Слід взяти до уваги офіційні рекомендації з належного застосування антибактеріальних препаратів.

Дорослі.

- ☐ Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень;
 - бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі або при бронхоектазах;
 - пневмонія.
 - ☐ Хронічний гнійний отит середнього вуха.
 - ☐ Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
 - ☐ Інфекції сечового тракту.
 - ☐ Інфекції статевого тракту:
 - орхіепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*;
 - запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.
 - ☐ Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників).
 - ☐ Інтраабдомінальні інфекції.
 - ☐ Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
 - ☐ Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
 - ☐ Інфекції кісток та суглобів.
 - ☐ Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).
- Ципрофлоксацин можна застосовувати при лікуванні пацієнтів із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією.

Діти та підлітки.

- Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі, спричинені синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна також застосовувати для лікування тяжких інфекцій у дітей та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

Лікування повинен розпочинати лише лікар, який має досвід лікування муковісцидозу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину, до інших препаратів групи фторхінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин.

Пробенецид.

Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид, та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у сироватці крові.

Препарати, які подовжують інтервал QT.

Ципрофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби.

Тизанідин.

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

Метотрексат.

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. При цьому збільшується імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в сироватці крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть 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.

Фенітоїн.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну, тому рекомендується моніторинг рівнів препарату.

Циклоспорин.

Було визначено транзиторне підвищення креатиніну плазми крові при одночасному призначенні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну плазми крові в цих пацієнтів.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати 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 і одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флундіону).

Дулоксетин.

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флувоксамін, може призвести до збільшення AUC і $C_{\max}$ дулоксетину.

Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Ропінірол.

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, 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 і одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн.

Було показано, що у здорових осіб супутнє застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітора ізоферментів цитохрому P450 1A2, і внутрішньовенних лікарських засобів, що містять лідокаїн, знижує кліренс лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія при супутньому застосуванні з ципрофлоксацином, що асоціюється з 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 рекомендуються під час і одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл.

C_{max} і AUC силденафілу зросли приблизно в два рази у здорових добровольців після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього застосування 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні препарату Ципрофлоксацин із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Особливості застосування.

Хворим на епілепсію, напади судом в анамнезі, судинні захворювання та органічні ураження мозку через небезпеку розвитку побічних реакцій з боку центральної нервової системи ципрофлоксацин слід призначати лише за життєвими показаннями.

При виникненні під час або після лікування ципрофлоксацином тяжкої і тривалої діареї слід виключити діагноз псевдомембранозного коліту, який потребує негайної відміни препарату і призначення відповідної терапії.

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

Ципрофлоксацин не застосовувати як монотерапію для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених грампозитивними або анаеробними бактеріями.

Для лікування тяжких інфекцій, інфекцій, спричинених стафілококами або анаеробними бактеріями, ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами.

Стрептококові інфекції (у тому числі *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендований для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції сечового тракту

Орхоепідидит та запальні хвороби органів таза можуть бути спричинені фторхінолон-резистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій, коли виключена наявність резистентних до ципрофлоксацину штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні лікування клінічного покращення не відбувається, терапію слід переглянути.

У країнах Європейського Союзу спостерігається різна резистентність до фторхінолонів з боку *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника, що спричиняє інфекції сечовивідних шляхів. Під час призначення терапії лікарям рекомендується враховувати локальну поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Вважається, що одноразові дози ципрофлоксацину, які можна застосовувати при неускладненому циститі у жінок перед клімактеричного періоду, є менш ефективними, ніж триваліша терапія препаратом. Цей факт необхідно враховувати, зважаючи на зростаючий рівень резистентності *Escherichia coli* до хінолінів.

Інтраабдомінальні інфекції

Дані щодо ефективності ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

При виборі препарату слід взяти до уваги інформацію про резистентність до ципрофлоксацину відповідних мікроорганізмів у країнах, які були відвідані.

Інфекції кісток та суглобів

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

Легенева форма сибірської виразки.

Можливість застосування людині ґрунтується на даних про визначення чутливості *in vitro* дослідів на тваринах та на обмежених даних, під час застосування людині. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Антибіотикоасоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile*.

Відомо про випадки антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, яка може варіювати за тяжкістю від легкої діареї до летального коліту, при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і при застосуванні препарату Ципрофлоксацин. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, у свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium Difficile*

Clostridium difficile продукує токсини А і В, які сприяють розвитку антибіотикоасоційованої діареї.

Clostridium difficile продукує велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та летальності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії. Потрібно пам'ятати про можливість виникнення антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, розглядається або вже підтверджено, застосування антибіотиків, які не діють на *Clostridium difficile*, можливо, необхідно буде припинити. Залежно від клінічних даних необхідно проводити корекцію водно-електролітного балансу, розглянути необхідність додаткового введення білкових препаратів, застосувати антибактеріальні препарати, до яких є чутливою *Clostridium difficile*. Також може виникнути необхідність у хірургічному втручанні.

Діти та підлітки.

Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину проводить лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків, хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції.

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані з застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків має розпочинатися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або прилеглими тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі.

У клінічні випробування було включено дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит

Слід розглянути можливість лікування інфекцій сечового тракту з застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження.

У клінічних дослідженнях оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам віком 1- 17 років.

Інші специфічні тяжкі інфекції

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане разі наявності, за результатами мікробіологічного дослідження, інших інфекцій, згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки користі-ризик, коли інше лікування застосувати не можна або коли загальноприйняте лікування виявилось неефективним.

Застосування ципрофлоксацину у разі специфічних тяжких інфекцій, окрім згаданих вище, не оцінювалось у ході клінічних випробувань, а клінічний досвід обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість до препарату.

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого введення ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), про що слід негайно повідомити лікаря.

У поодиноких випадках анафілактичні/анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до стану шоку, що загрожує життю пацієнта. У деяких випадках вони спостерігаються вже після першого введення ципрофлоксацину. У такому разі введення ципрофлоксацину необхідно призупинити і негайно провести медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

Скелетно-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожил'я або розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, у перші 48 годин лікування. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити.

Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс (див. розділ «Побічні реакції»).

Фоточутливість

Доведено, що ципрофлоксацин спричиняє реакції фоточутливості. Пацієнтам, які приймають ципрофлоксацин, рекомендується під час лікування уникати прямого сонячного світла або УФ-випромінення (див. розділ «Побічні реакції»).

Центральна нервова система

Хінолони спричиняють судоми або знижують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які мають схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого прийому ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У цих випадках прийом ципрофлоксацину слід припинити та вжити необхідних заходів.

У пацієнтів, яким вводили ципрофлоксацин, спостерігалися випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість). Введення ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади.

Застосування ципрофлоксацину пов'язують із випадками подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QT, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QT. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні препарату Ципрофлоксацин та лікарських засобів, що можуть призводити до подовження інтервалу QT (таких як клас IA і III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а також у разі наявності в пацієнтів факторів ризику подовження інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вродженого синдрому подовженого QT, некорегованих електролітних розладів, таких як гіпокаліємія або гіпомагніємія та серцевих захворювань, зокрема серцевої недостатності, інфаркту міокарда або брадикардії).

Гіпоглікемія.

Як і при застосуванні інших хінолонів, найчастіше випадки гіпоглікемії спостерігалися у хворих на цукровий діабет, в основному – у людей літнього віку. У всіх хворих на цукровий діабет рекомендовано проводити ретельний моніторинг рівня глюкози в крові.

Шлунково-кишковий тракт.

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через кілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки такий симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад псевдомембранозний коліт, що може мати летальний наслідок), яке вимагає негайного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

Нирки та сечовидільна система

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану з застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться з організму в основному у незміненій формі через нирки, необхідно проводити корекцію дози для пацієнтів з порушеннями функції нирок з метою уникнення збільшення небажаних реакцій внаслідок накопичення ципрофлоксацину.

Гепатобіліарна система

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку появи будь-яких симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість

передньої черевної стінки) лікування слід припинити. Також може відзначатися тимчасове збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток холестатичної жовтяниці, особливо у пацієнтів з ушкодженням печінки, які отримували ципрофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину цими пацієнтами, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає потенційний ризик. У такому разі слід спостерігати за можливою появою гемолізу.

Резистентність

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з клінічно визначеною суперінфекцією або без неї. Існує певний ризик виділення резистентних до ципрофлоксацину бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій у плазмі крові, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, які приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати для виявлення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на лабораторні показники

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибно-негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Реакції у місці введення

Повідомлялося про реакції у місці введення ципрофлоксацину. Частота таких реакцій зростає, якщо тривалість введення становить до 30 хвилин. Реакції можуть проявлятися як місцеві шкірні реакції, що швидко зникають після завершення інфузії. Подальше внутрішньовенне введення не протипоказане, якщо реакції не повторюються або не стають інтенсивнішими.

Навантаження NaCl

У пацієнтів, які дотримуються дієти зі зниженим вмістом натрію (пацієнти з застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом), слід брати до уваги додаткове сольове навантаження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Дані щодо застосування ципрофлоксацину вагітним демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Досліди на тваринах не вказують на прямий або непрямий токсичний вплив на репродуктивну функцію. У молодих тварин і тварин, які були піддані впливу хінолонів до народження, спостерігався вплив на незрілу хрящову тканину, тому не можна виключити імовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонародженого /плода. Тому у період вагітності краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю. Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через ризик пошкодження суглобових хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем і працювати з механізмами через реакції з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування встановлює лікар індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, а також від чутливості збудника, функції нирок у пацієнта, а для дітей та підлітків – відповідно до маси тіла. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічної та бактеріологічної картини. Лікування інфекцій, спричинених деякими бактеріями (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* або *Staphylococci*) може потребувати введення більш високих доз ципрофлоксацину та поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами. Лікування деяких інфекцій (наприклад, запальних захворювань органів таза, інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій у хворих на нейтропенію та інфекцій кісток і суглобів) може потребувати поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами залежно від збудника.

Показання		Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехід на яке слід провести якнайшвидше)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	400 мг 3 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечовивідних шляхів	Ускладнений та неускладнений пієлонефрит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 21 днів; лікування може тривати більше 21 дня за особливих обставин (наприклад при абсцесі)
	Простатит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів (загострення)
Інфекції статевих шляхів	Орхіепідидиміт та запальні захворювання органів таза	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Мінімум 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, включаючи штами <i>Shigella spp</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> I типу та емпіричне лікування тяжкої форми «діареї мандрівника»	400 мг 2 рази на добу	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> I типу	400 мг 2 рази на добу	5 днів

Показання	Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехід на яке слід провести якнайшвидше)
Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	400 мг 2 рази на добу	3 дні
Черевний тиф	400 мг 2 рази на добу	7 днів
Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Макимум 3 місяці
Пацієнти із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин вводиться в поєднанні з іншими відповідними антибактеріальними засобами згідно з офіційними рекомендаціями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Лікування проводиться впродовж усього періоду нейтропенії
Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування). Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати введення препарату	400 мг 2 рази на добу	60 днів з дня підтвердження контакту з носієм <i>Bacillus anthracis</i>

Діти.

Показання	Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехід на яке слід провести якнайшвидше)
Муковісцидоз	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 6 мг/кг маси тіла 3 рази на добу до 10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 14 днів

Легенева форма сибірської виразки, радикальне лікування. Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати введення препарату.	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	60 днів з дня підтвердження контакту з носієм <i>Bacillus anthracis</i>
Інші тяжкі форми інфекцій	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Відповідно до типу інфекцій

Дозування для пацієнтів літнього віку.

Пацієнтам літнього віку слід призначати більш низькі дози ципрофлоксацину, залежно від тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дорослих.

Порушення функції нирок.

Кліренс креатиніну [мл/хв/1,73 м²]	Сироватковий креатинін [μмоль/л]	Внутрішньовенна доза [мг]
> 60	< 124	Див. звичайне дозування.
30-60	Від 124 до 168	200-400 мг кожні 12 годин
< 30	> 169	200-400 мг кожні 24 години
Пацієнти на гемодіалізі	> 169	200-400 мг кожні 24 години (після діалізу)
Пацієнти на перитонеальному діалізі	> 169	200-400 мг кожні 24 години

Порушення функції печінки.

Коригування дози не потрібне.

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

Ципрофлоксацин вводити шляхом внутрішньовенної інфузії. Для дітей тривалість інфузії становить 60 хвилин. Для дорослих пацієнтів тривалість інфузії становить 60 хвилин для препарату «Ципрофлоксацин, розчин для інфузій», що містить 400 мг ципрофлоксацину, та 30 хвилин для препарату «Ципрофлоксацин, розчин для інфузій», що містить 200 мг ципрофлоксацину. Проведення повільної інфузії у велику вену дозволить мінімізувати відчуття дискомфорту у пацієнта і зменшити ризик венозного подразнення.

Розчин для інфузій вводити або окремо, або після змішування з іншими сумісними інфузійними розчинами.

Сумісність з іншими розчинами.

Інфузійний розчин ципрофлоксацину сумісний з розчином Рінгера, 0,9 % розчином натрію хлориду, 5 % та 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози, 5 % розчином глюкози з 0,225% NaCl або 0,45 % NaCl. Якщо сумісність з іншими інфузійними розчинами не підтверджена, інфузійний розчин ципрофлоксацину слід вводити окремо. Видимими ознаками несумісності є випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину.

Діти.

Ципрофлоксацин не рекомендується застосовувати дітям для лікування інших інфекційних захворювань, окрім зазначених у розділі «Показання».

Передозування.

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування в дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності. Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, підвищена втомлюваність, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурию. Повідомлялося також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться у разі передозування, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і за необхідності – підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (<10 %).

У разі передозування необхідно провести симптоматичне лікування. Необхідно контролювати показники ЕКГ, оскільки інтервал QT може збільшитися.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат як нудота, діарея, блювання, минуле підвищення рівня трансаміназ, висипання і місцеві реакції у місці введення.

Дані про побічні реакції на препарат Ципрофлоксацин, отримані у ході клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження (пероральний, парентеральний та послідовний способи застосування), наведено нижче.

При аналізі частоти виникнення беруться до уваги дані перорального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

Частоту виникнення побічних реакцій відповідає такими критеріям: часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Інфекції та інвазії: нечасто – грибкова суперінфекція; *рідко* – антибіотикоасоційований коліт. (дуже рідко – з летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: нечасто – еозинофілія, *рідко* – анемія, нейтропенія, лейкопенія (гранулоцитопенія), лейкоцитоз, змінені значення рівня протромбіну, тромбоцитопенія, тромбоцитемія (тромбоцитоз), *дуже рідко* – гемолітична анемія, петехія (переміжна геморагія шкіри), агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

З боку метаболізму та харчування: нечасто – анорексія (зниження апетиту), збільшення рівня креатиніну, збільшення рівня азоту сечовини, *рідко* – набряк (периферичний, васкулярний, лицьовий), гіперглікемія, гіпоглікемія, *дуже рідко* – збільшена активність амілази, збільшена активність ліпази.

З боку психіки: нечасто – ажитація, психомоторна збудливість/тривожність; *рідко* – сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, порушення сну (кошмарні сновидіння), патологічні сновидіння, депресія з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства, галюцинації; *дуже рідко* – психоз, психотичні реакції з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення, головний біль, розлади сну, *нечасто* – порушення смаку, *рідко* – парестезія (периферична паралгезія), дизестезія, гіперстезія, тремор, судоми, включаючи епілептичний статус (див. розділ «Особливості застосування»), вертиго, *дуже рідко* – мігрень, порушення координації, порушення ходи, паросмія (порушення нюху), втрата нюху (зазвичай зворотна при відміні препарату), інтракраніальна (внутрішньочерепна) гіпертензія, атаксія, гіперстезія, сіпання, *частота невідома* – периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, діарея, *нечасто* – блювання, біль в у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм, *рідко* – кандидоз (оральний), псевдомембранозний коліт, *дуже рідко* – кандидоз, псевдомембранозний коліт небезпечний для життя, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – збільшення рівня печінкових трансаміназ: АЛТ, АСТ, білірубінемія, аномальні значення тестів на функцію печінки, *рідко* порушення функції печінки, жовтяниця, холестатична жовтяниця, гепатит, *дуже рідко* – некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»),

З боку шкіри та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, макуло-папульозні висипання, кропив'янка, *рідко* – реакція фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»), *дуже рідко* – петехія, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стивенса-Джонсона (із загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла) (із загрозою життю), стійкі висипання, *частота невідома* – гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: нечасто – м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгії (біль у суглобах), *рідко* – міалгії (м'язовий біль), набряк суглобів, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів, *дуже рідко* – м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахілових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку нирок та сечовидільної системи: нечасто – порушення функції нирок, *рідко* – гостра ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит.

З боку статеві системи: *рідко* – вагінальний кандидоз.

З боку імунної систем: *рідко* – алергічні реакції, алергічний набряк/ангіоневротичний набряк, *дуже рідко* – анафілактоїдна (анафілактична) реакція, анафілактичний шок (небезпечний для життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакція, подібна до сироваткової хвороби.

З боку органів зору: *рідко* – порушення зору (візуальні аномалії), диплопія, хроматопсія, *дуже рідко* – порушення кольорового сприйняття.

З боку органів слуху: *рідко* – дзвін у вухах, втрата слуху/порушення слуху, *дуже рідко* – тимчасова глухота (особливо при високій частоті звука).

З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади: *рідко* – диспное (включаючи астматичні стани), набряк гортані.

З боку судин: нечасто – тромбофлебіт (у місці інфузії), *дуже рідко* – васкуліт.

З боку серцевої-судинної системи: *рідко* – тахікардія, вазодилатація (припливи), артеріальна гіпотензія, синкопальний стан (непритомність), *частота невідома* – шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes) *

*Ці реакції фіксувалися під час постмаркетингового періоду і спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний стан та реакції у місці введення: нечасто – астенія, гарячка; *рідко* – набряки, підвищення потовиділення (гіпергідроз).

Інші: псевдопухлини мозку.

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня лужної фосфатази крові; *рідко* – відхилення від норми рівня протромбіну, підвищені активності амілази, *частота невідома* – підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у пацієнтів, які отримували антагоністи вітаміну К.

Нижчеперелічені небажані явища виникають частіше у підгрупах пацієнтів, які отримували внутрішньовенне або ступінчасте (перехід від внутрішньовенного до перорального) лікування:

Часті	Блювання, минуле підвищення трансаміназ, висипання
Нечасті	Тромбоцитопенія, тромбоцитемія, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезія і дизестезія, судом, запаморочення, порушення зору, слуху, тахікардія, вазодилатація, гіпотонія, минула печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ниркова недостатність, набряк
Рідкісні	Панцитопенія, пригнічення діяльності кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, розлади нюхового нерва, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожиль

Застосування дітям

Частота випадків артропатії, зазначена вище, ґрунтується на даних, одержаних у дослідженнях з участю дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25° С в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Невикористаний лікарський засіб, що залишається, повинен бути знищений.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що вказані у розділі «Спосіб застосування та дози».

Якщо сумісність з іншим інфузійним препаратом не підтверджена, інфузійний розчин Ципрофлоксацину слід вводити окремо.

Несумісність проявляється при застосуванні з усіма інфузійними розчинами/препаратами, що фізично або хімічно нестабільні (наприклад, пеніциліни, розчини гепарину), особливо в поєднанні з розчинами, рН яких був доведений до лужного.

Упаковка

По 100 мл препарату в контейнерах, по 1 контейнеру в полівінілхлоридній плівці разом з інструкцією для медичного застосування в коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Хашра № 520, Бхагванпур, Руркі, Харідвар, Індія.

Заявник.

Ананта Медікеар Лтд.

Місцезнаходження заявника.

Сьют 1, 2 Стейшн Корт, Імперіал Варф, Таунмед Роад, Фулхам, Лондон, Велика Британія.