

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

Ципринол® (Ciprinol®)

Склад:

діюча речовина: 1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг ципрофлоксацину;
допоміжні речовини: кислота молочна, динатрію едетат, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код 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, спричинених *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, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт;
- інфекції нирок і сечовивідних шляхів;
- інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит);
- інфекції шкіри та м'яких тканин;
- інфекції кісток та суглобів;
- сепсис;
- профілактика та лікування інфекцій у хворих з ослабленим імунітетом (у тому числі – під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії).

Діти

Як препарат другої або третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E.coli*, у дітей віком від 1 року, а також для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей з муковісцидозом легень віком від 5 років.

Для дорослих і дітей

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до іншого компонента 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 встановлюють індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, а також від чутливості збудника. Якщо застосування ципрофлоксацину внутрішньо неможливе, рекомендується розпочинати лікування з внутрішньовенного введення. Концентрат

для приготування розчину для інфузій можна вводити після змішування з іншими сумісними інфузійними розчинами. Концентрат слід розбавляти у відповідному розчині для інфузій перед застосуванням. Найменший об'єм становить 50 мл.

Розчин для інфузій, отриманий після розведення концентрату, можна вводити нерозведеним або після додавання до інших інфузійних розчинів.

Сумісність з іншими розчинами

Ципринол, розчин для інфузій сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, розчином Гартмана (лактат Рінгера), 5 % і 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози та 5 % розчином глюкози з 0,225 % NaCl чи 0,45 % NaCl. Розчин, одержаний після змішування ципрофлоксацину з сумісними інфузійними розчинами, слід використати найближчим часом унаслідок можливості 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.

Ципринол не слід змішувати з інфузійними розчинами та ін'єкціями, що мають при рН 3-4 фізичну та хімічну нестабільність (наприклад, пеніцилін, гепарин). Якщо пацієнт потребує паралельного застосування інших ліків, ці препарати слід застосовувати окремо від ципрофлоксацину. Видимими ознаками несумісності є випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину.

При інфекціях сечовивідних шляхів (у тому числі при гострому неускладненому циститі у жінок, а також при гострій неускладненій гонорейі) препарат вводять 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 вводять у дозі 200-400 мг 2 рази на добу. Для внутрішньовенного введення краще за все застосовувати коротку інфузію (яка має тривати 60 хвилин).

При інфекціях тяжкого перебігу або рецидивуючих інфекціях, інфекціях органів черевної порожнини, кісток та суглобів, спричинених *Pseudomonas* або стафілококами, при перитоніті та сепсисі, а також при гострих пневмоніях, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, дозу слід збільшити до 400 мг 3 рази на добу.

Максимальна добова доза у вищезазначених випадках не має перевищувати 1200 мг.

Дозування для пацієнтів літнього віку

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

Для профілактики і лікування захворювання на легеневу форму сибірської виразки доза для дорослих становить 400 мг внутрішньовенно 2 рази на добу, для дітей – 10 мг на 1 кг маси тіла, внутрішньовенно 2 рази на добу. Не слід перевищувати максимальну разову дозу – 400 мг внутрішньовенно (максимальна добова доза – 800 мг). Прийом препарату слід починати одразу після припущення або підтвердження інфікування. Загальна тривалість прийому ципрофлоксацину при легеневій формі сибірської виразки складає 60 днів.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилося тільки за наведеними вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений. Дітям препарат допустимо призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь – через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів

та/або навколосуглобових тканин.

- При ускладненнях муковісцидозу легень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, дітям віком від 5 років призначають 10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу. Максимальна добова доза – 1200 мг. Тривалість лікування становить 10-14 днів.
- При інфекціях сечовивідних шляхів або пієлонефриті доза становить від 6 до 10 мг/кг маси тіла кожні 8 годин. Разова доза не має перевищувати 400 мг.

Режим дозування при порушенні функції нирок або печінки у дорослих

1. Порушення функції нирок.

1.1. 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;

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

2. Порушення функції нирок + гемодіаліз.

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

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

Розчин ципрофлоксацину додається до діалізату (внутрішньоперитонеальне введення): 50 мг ципрофлоксацину на 1 літр діалізату вводиться 4 рази на добу кожні 6 годин.

4. Порушення функції печінки.

Коригування дози не потрібне.

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

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

Лікування рекомендується продовжувати протягом принаймні трьох діб після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів.

Тривалість лікування при гострій неускладненій гонореї та циститі становить 1 добу. При інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини тривалість лікування сягає 7 діб. При остеомієліті курс терапії може бути продовжений до 2 місяців. При інших інфекціях тривалість курсу лікування зазвичай становить 7-14 діб. У хворих з ослабленим

імунітетом лікування проводять протягом усього періоду нейтропенії. При інфекціях, спричинених стрептококами та хламідіями, лікування має тривати не менше 10 діб.

Побічні реакції.

З боку кровотворної та лімфатичної систем

- Нечасто: еозинофілія, лейкопенія;
- рідко: анемія, гранулоцитопенія, лейкоцитоз, зміна рівня протромбіну, тромбоцитопенія, тромбоцитоз;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: гемолітична анемія, панцитопенія, агранулоцитоз, пригнічення діяльності кісткового мозку.

З боку нервової системи

- Нечасто: головний біль, запаморочення, втома, безсоння, збудження, сплутаність свідомості;
- рідко: галюцинації, вертиго, потовиділення, парестезії, неспокій (страх, тривожність), нічні жахи, депресія, тремор, судоми, послаблення відчуттів, дезорієнтація;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: нестійка поведінка, психози, збільшений внутрішньочерепний тиск, атаксія, гіперестезія, судоми, сонливість, порушення координації.

З боку органів чуття

- Нечасто: порушення смаку та зорові розлади;
- рідко: дзвін у вухах, тимчасова глухота (особливо відносно високих частот), зорові розлади (диплопія, порушення сприйняття кольору);
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: втрата смаку (зазвичай тимчасово).

З боку серцево-судинної системи

- Рідко: тахікардія, мігрень, слабкість, припливи та потовиділення, периферичний набряк, зниження артеріального тиску, непритомність;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: васкуліт, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія.

З боку дихальної системи

- Рідко: задишка, набряк горла.

З боку травного тракту, печінки, жовчного міхура та жовчних протоків

- Часто: нудота, діарея;
- нечасто: блювання, біль у животі, метеоризм, втрата апетиту;
- рідко: холестатична жовтяниця, псевдомембранозний коліт;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: гепатит (винятково має місце печінкова недостатність, яка становить загрозу для життя), панкреатит, некроз печінки.

З боку шкіри та підшкірних тканин

- Часто: висип;
- нечасто: свербіж, макулопапульозний висип, кропив'янка;
- рідко: реакції фоточутливості;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: петехії, папули, геморагічні кісти, кірки (у результаті васкуліту), поліморфна ексудативна еритема, нодозна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

З боку кісткової системи та сполучної тканини

- Нечасто: біль у суглобах;
- рідко: біль у м'язах, набряк суглобів;
- дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: тендиніт (особливо тендиніт Ахіллового сухожилля), розрив сухожилля, міастенія.

З боку сечовивідної системи

- Рідко: інтерстиціальний нефрит, тимчасова ниркова недостатність, гематурія та кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення

- Нечасто: біль та васкуліт у місці введення, відчуття загальної слабкості, довготривале вживання може призвести до надлишкового росту резистентних бактерій та грибів (псевдомембранний коліт, кандидоз);
- рідко: реакції підвищеної чутливості, спричинене препаратом підвищення температури тіла, анафілактична реакція (набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання,

розповсюджений шок), яка може мати місце одразу ж після першої дози, біль у кінцівках, спині та грудях;

– дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: реакції, схожі на сироваткову хворобу, загострення міастенії гравіс.

Вплив на лабораторні показники

– Нечасто: підвищення активності трансаміназ та лужної фосфатази, підвищення рівнів білірубину, креатиніну та сечовини в сироватці;

– рідко: гіперглікемія, кристалурія та гематурія;

– дуже рідко, включаючи поодинокі випадки: підвищення рівнів амілази та ліпази.

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

Передозування.

Немає повідомлень про передозування.

Передозування може спричинити: нудоту, блювання, діарею, головний біль і запаморочення; у більш тяжких випадках можливі також часткове затьмарення свідомості, тремор, галюцинації і судоми. При передозуванні рекомендується симптоматичне лікування. Слід забезпечити достатнє надходження рідини в організм, створення кислої реакції сечі (для попередження утворення кристалів). Гемодіаліз не є клінічно ефективним при інтоксикації.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не застосовується в ці періоди внаслідок відсутності клінічного досвіду. Існує ймовірність негативного впливу ципрофлоксацину на розвиток суглобового хряща в організмі дитини.

Діти.

Застосування Ципринолу 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.

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

Моноterapia 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.

Інфекції статевих шляхів

Орхоепідидиміт та запальні хвороби органів таза можуть бути спричинені фторхінолон-резистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин слід застосовувати разом з іншими належними антибактеріальними засобами, якщо тільки резистентність *Neisseria gonorrhoeae* не може бути виключена. Якщо через 3 дні лікування клінічного покращення не відбувається, терапію слід переглянути.

Внутрішньочеревні інфекції

Дані щодо ефективності ципрофлоксацину у лікуванні післяопераційних внутрішньочеревних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

При призначенні ципрофлоксацину слід взяти до уваги інформацію щодо резистентності до нього відповідних патогенів у відвіданих пацієнтом країнах.

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 у людини базується на даних чутливості збудника *in vitro*, даних експериментальних моделей на тваринах та невеликої кількості даних для людини. Лікар має ознайомитися з національною та/або міжнародною загально визнаною документацією щодо лікування сибірської виразки.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

Для лікування інфекцій сечовивідних шляхів ципрофлоксацин застосовують, коли неможливо вдаватися до інших видів лікування; і його застосування має базуватися на результатах мікробіологічного аналізу.

Інші специфічні тяжкі інфекції

Для лікування інших тяжких інфекцій ципрофлоксацин застосовують відповідно до офіційних керівництв 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.

Скелетно-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 ахілового), інколи білатеральні, можуть трапитися вже у перші 48 годин після застосування ципрофлоксацину. Ризик тендінопатії може зростати у пацієнтів літнього віку або у випадку супутнього застосування кортикостероїдів.

За будь-яких ознак тендиніту (наприклад, болісне набрякання, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ципрофлоксацин з обережністю слід застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс.

Фоточутливість

Було показано, що ципрофлоксацин здатний зумовити реакції фоточутливості. Пацієнтам, які застосовують ципрофлоксацин, слід поради 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 загрозливою. У таких випадках слід припинити застосування ципрофлоксацину.

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

Кардіологічні порушення

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

Травна система

Виникнення тяжкої та стійкої діареї протягом лікування чи після нього (у тому числі протягом кількох тижнів по тому) може свідчити про антибіотикоасоційований коліт (загрозливий для

життя, з можливими фатальними наслідками), що вимагає негайного лікування. У таких випадках слід негайно припинити застосування ципрофлоксацину та розпочати належну терапію. Препарати, що пригнічують перистальтику, в таких умовах протипоказані.

Нирки та сечовивідна система

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

Гепатобіліарна система

На тлі застосування ципрофлоксацину відзначені випадки печінкового некрозу та загрозової для життя печінкової недостатності. У випадку будь-яких ознак хвороб печінки (таких як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж, чутливість 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 чи 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, викликаних видами *Staphylococcus* та *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин пригнічує CYP1A2, що може призводити до підвищених сироваткових концентрацій супутніх препаратів, що метаболізуються цим ферментом (наприклад, теофіліну, клозапіну, ропініролу, тизанідину). Супутнє застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане. Тому за пацієнтами, які застосовують ці препарати супутньо з ципрофлоксацином, слід ретельно наглядати на випадок клінічних ознак передозування; також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну).

Вплив на лабораторні показники

Активність ципрофлоксацину проти *Mycobacterium tuberculosis in vitro* може призвести до хибнонегативних результатів аналізів зразків 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.

Особливі попередження щодо неактивних інгредієнтів

Розчини Ципринолу містять натрій, тому вони можуть бути шкідливими для пацієнтів, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію. 1 мл розчину для внутрішньовенної інфузії містить 3,61 мг натрію.

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

Ципринол має незначний вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механічними засобами. При звичайних дозах він може погіршити уважність, особливо на початку лікування, титрування доз та якщо препарат застосовувати паралельно з алкоголем. Пацієнт повинен мати на увазі, що його здатність до керування автомобілем та іншими механічними засобами під час лікування ципрофлоксацином може бути обмеженою.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та *теофіліну* може призвести до небажаного підвищення концентрації останнього у плазмі крові та розвитку побічних ефектів. З огляду на це слід контролювати концентрацію теофіліну у плазмі крові та адекватно знижувати його дозу. Комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних

протизапальних препаратів (крім *ацетилсаліцилової кислоти*) може провокувати судоми.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та *циклоспорину* в окремих випадках спостерігалось підвищення концентрації сироваткового креатиніну, тому у таких пацієнтів необхідний частий контроль цього показника (2 рази на тиждень).

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та *варфарину* можливе підсилення дії останнього. Внаслідок взаємодії ципрофлоксацину та *глібенкламіду* можливе підсилення дії останнього, що проявляється гіпоглікемією.

Сумісне введення Ципринолу та *пробеніциду* супроводжується підвищенням концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) *метотрексату*, що може супроводжуватись підвищенням концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може зростати ймовірність виникнення побічних явищ, спричинених метотрексатом. У зв'язку з цим за пацієнтами, які одержують комбіновану терапію метотрексатом і ципрофлоксацином, необхідно встановлювати ретельне спостереження.

Метоклопрамід прискорює абсорбцію ципрофлоксацину, внаслідок чого скорочується період досягнення максимальної концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові (на біодоступність останнього це не впливає).

У результаті клінічного дослідження за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і *тизанідину* виявлено збільшення максимальної концентрації тизанідину у плазмі крові ($C_{\max}$) у 7 разів, діапазон: 4-21 раз; збільшення показника «площа під кривою концентрація-час» (AUC): у 10 разів, діапазон: 6-24 рази. Зі збільшенням концентрації тизанідину у сироватці крові пов'язані гіпотензивні та седативні побічні явища. Таким чином, одночасне застосування ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане.

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування *дулоксетину* та потужних інгібіторів ізоензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до збільшення AUC і $C_{\max}$ дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксацином, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину.

Ципринол можна застосовувати у комбінаціях з *азлоциліном* та *цефтазидимом* при інфекціях, спричинених *Pseudomonas*; з *мефлоциліном*, *азлоциліном* та іншими ефективними β -лактамними антибіотиками – при стрептококових інфекціях; з *ізоксазолпеніцилінами*, *ванкоміцином* – при стафілококових інфекціях; з *метронідазолом*, *кліндаміцином* – при анаеробних інфекціях.

При супутньому застосуванні ципрофлоксацину та *кофеїну* чи *пентоксифіліну* (окспентифіліну) спостерігалось підвищення сироваткових концентрацій цих похідних ксантинів.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та *фенітоїну* може призводити до зростання або зниження сироваткових концентрацій останнього, тому його рівні рекомендується контролювати.

У пацієнтів, які застосовували антибактеріальні засоби, в тому числі фторхінолони, часто відзначалось підвищення активності *пероральних антикоагулянтів*, що може подовжити час кровотечі, тому рекомендується періодично контролювати протромбіновий час. Ризик залежить від основного захворювання, віку та загального стану пацієнта, тому вплив фторхінолону на зростання МНС (міжнародного нормалізованого співвідношення) оцінити складно. Рекомендується часто перевіряти МНС у період супутнього застосування ципрофлоксацину та пероральних антикоагулянтів та протягом ще деякого часу після того.

Супутнє застосування *ропініролу* та ципрофлоксацину, помірного інгібітору ізоферменту CYP450 1A2, може призвести до підвищення $C_{\max}$ та AUC ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Протягом супутнього застосування з ципрофлоксацином та деякий час по тому рекомендується контролювати побічні ефекти ропініролу та у разі потреби коригувати його дозу.

Після супутнього застосування 250 мг ципрофлоксацину та *клозапіну* протягом 7 днів сироваткові концентрації клозапіну та N-десметилклозапіну зросли на 29 % і 31 % відповідно. Протягом супутнього застосування з ципрофлоксацином та деякий час по тому рекомендується клінічний нагляд за пацієнтами та у разі потреби – корекція дози клозапіну.

Під час лікування ципрофлоксацином існує підвищений ризик розриву сухожилля у пацієнтів,

які проходять курс терапії *кортикостероїдами*.

Призначення деяких нестероїдних протизапальних ліків (особливо опіоїдних аналгетиків, наприклад, *фенбуфену*) у високих дозах разом з хінолонами може спричинити судоми.

Розчин Ципринолу можна вводити разом тільки з препаратами, сумісність з якими точно встановлена.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципрофлоксацин – синтетичний протимікробний препарат широкого спектра дії з групи фторхінолонів. Діє бактерицидно. Інгібує субодиночку А ферменту ДНК-гірази бактерій, унаслідок чого порушуються реплікація ДНК і синтез клітинного білка бактерій. Ципрофлоксацин діє як на мікроорганізми, що розмножуються, так і на ті, що перебувають у фазі спокою. Він чинить бактерицидну дію на більшість грамнегативних та деякі грампозитивні бактерії.

Чутливими до ципрофлоксацину *in vitro* є такі грамнегативні мікроорганізми:

- Ентеробактерії: *E. coli*, *Shigella* spp., *Salmonella* spp., *Citrobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus mirabilis* та *vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, *Vibrio* spp. та *Yersinia* spp.
- Інші бактерії: *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus* spp., *Campylobacter jejuni*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria* spp. та *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*.

Деякі внутрішньоклітинні патогени, чутливі до ципрофлоксацину: *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii* та *Mycobacterium avium* та *intracellulare*.

Підтверджена чутливість *in vitro* таких грампозитивних бактерій:

- *Staphylococcus* spp. (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis* та *S. saprophyticus*), *Bacillus anthracis* та бактерії з дещо слабшою чутливістю: *Streptococcus* spp. (*S. pyogenes*, *S. pneumoniae* та *S. agalactiae*) та *Enterococcus faecalis*.

Бактерії з групи *Corynebacterium* spp., *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia* та *maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*, *Enterococcus faecium* та *Treponema pallidum* є резистентними до ципрофлоксацину.

Фармакокінетика.

Через 60 хвилин після початку інфузії при дозі 200 мг або 400 мг концентрація препарату в сироватці крові досягає 2,1 мкг/мл або 4,6 мкг/мл відповідно. У сечі концентрація препарату протягом перших 2-ох годин після введення майже в 100 разів більша, ніж у сироватці крові. Період напіввиведення становить приблизно 3-5 годин.

Ципрофлоксацин виводиться головним чином із сечею. Через 48 годин виводяться 30-50 % дози у незмінному стані, а також активні метаболіти та 11-12 % неактивних метаболітів. За цей період часу до 8 % метаболітів виводяться з фекаліями. Нирковий кліренс ципрофлоксацину, який становить приблизно 5 мл/сек, перевищує нормальну клубочкову фільтрацію. Можливо, значна частина ципрофлоксацину активно виділяється через каналці нирок.

Фармацевтичні характеристики.

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

Несумісність.

Ципринол, розчин для інфузій сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, розчином Гартмана (лактат Рінгера), 5 % чи 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози та 5 % розчином глюкози з 0,225 % NaCl чи 0,45 % NaCl.

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

паралельного застосування інших ліків, ці препарати слід приймати окремо від ципрофлоксацину.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 мл (100 мг) в ампулі, по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія.

Місцезнаходження.

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