

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЦИПРОЗОЛ**  
**(CIPROZOLE)**

**Склад:**

комбі-упаковка містить:

*діюча речовина:* ципрофлоксацин;

100 мл розчину містять 200 мг ципрофлоксацину;

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

*діюча речовина:* орнідазол;

100 мл розчину містять 500 мг орнідазолу;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*Ципрофлоксацин* — прозорий розчин від безбарвного до світло-жовтого кольору;

*Орнідазол* — прозорий безбарвний або жовтуватого кольору розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Протимікробні засоби для системного застосування. Код АТХJ01.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин — протимікробний препарат групи фторхінолонів. Механізм дії зумовлений інгібуванням ферменту ДНК бактерій і порушенням синтезу ДНК. Ципрофлоксацин активний відносно грампозитивних та грамнегативних бактерій, включаючи штами, резистентні до пеніцилінів, цефалоспоринів та аміноглікозидів. Ципрофлоксацин активний відносно широкого спектра мікроорганізмів:

Грамнегативні аеробні бактерії — *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Hafnia alvei*, *Edwardsiella tarda*, *Providencia spp.*, *Morganella*, *Vibrio spp.*, *Yersinia spp.*, інші грамнегативні бактерії — *Haemophilus spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Aeromonas spp.*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria spp.*;

грампозитивні аеробні бактерії — *Staphylococcus spp.* (*S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. hominis*, *S. saprophyticus*), *Streptococcus spp.* (*St. Pyogenes*, *St. Agalactiae*).

Ципрофлоксацин активний щодо бактерій, які продукують бета-лактамазу. Також препарат активний щодо: *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium aviumintracellulare*.

До препарату помірно чутливі: *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Mycoplasma hominis*.

До препарату нечутливі: *Bacteroides fragilis*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas maltophilia*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium difficile*, *Nocardia asteroides*, *Enterococcus faecium*, *Treponema pallidum*.

*Фармакокінетика.*

Препарат досягає терапевтичних концентрацій майже у всіх тканинах і біологічних рідинах організму.

Зв'язування ципрофлоксацину з білками плазми крові низьке — 19-40 %. Ципрофлоксацин проникає крізь плаценту і в грудне молоко. 40-50 % препарату виводиться з сечею в незміненому вигляді, близько 15 % — у вигляді метаболітів. Приблизно 20-35 % препарату виводиться з калом.

Період напіввиведення ципрофлоксацину становить 3-5 годин; може збільшуватися у хворих літнього віку, при цирозі печінки; у випадку тяжкої ниркової недостатності збільшується до 8 годин.

Фармакокінетика ципрофлоксацину не змінюється у хворих на муковісцидоз.

Орнідазол.

### *Фармакодинаміка.*

Механізм дії орнідазолу пов'язаний із порушенням структури ДНК у чутливих до нього мікроорганізмів. Орнідазол активний щодо: *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також деяких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides*, *Fusobacterium spp.*; анаеробних грампозитивних бактерій: *Clostridium spp.*, чутливих штамів *Eubacterium spp.*; анаеробних грампозитивних коків: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*

Легко проникає у мікробну клітину, зв'язуючись з ДНК, порушує процес реплікації *Фармакокінетика*. Орнідазол добре проникає через гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, надходить у спинномозкову рідину, жовч; проникає у грудне молоко. При внутрішньовенному введенні у дозі 15 мг/кг та при подальшому введенні у дозі 7,5 мг на 1 кг маси тіла кожні 6 годин рівноважна концентрація становить 18-26 мкг/мл. В організмі метаболізується приблизно 30-60 % препарату шляхом гідроксилування, окиснення та глюкурування

Виведення. Орнідазол екскретується переважно нирками (60-80 %), майже 20 % — у незмінному вигляді, 6-15 % — кишечником.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Лікування змішаних форм інфекцій, спричинених аеробними та анаеробними мікроорганізмами, чутливими до ципрофлоксацину та орнідазолу, особливо: інфекції черевної порожнини (перитоніт); інфекції органів малого тазу; сепсис.

Профілактика інфекцій, спричинених анаеробними бактеріями, при хірургічних втручаннях (особливо при операціях на ободовій, прямій кишці), при гінекологічних операціях.

#### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину та компонентів препарату або інших препаратів групи фторхінолонів; протипоказано застосування ципрофлоксацину та тизанідину; підвищена чутливість до орнідазолу та компонентів препарату та інших похідних нітроїмідазолу; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, псевдомембранозний коліт; хворі з порушенням ЦНС, ураження головного мозку, епілепсія, розсіяний склероз, порушення кровообігу, патологічні ураження крові або інші гематологічні аномалії, хронічний алкоголізм.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Ципрофлоксацин.***

##### ***Вплив інших засобів на ципрофлоксацин.***

*Формування халатного комплексу.* При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад, кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатів зв'язуючих полімерів (наприклад, севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів із великою буферною ємністю (таких як 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<sub>2</sub>-рецепторів.

*Харчові та молочні продукти.* Кальцій у складі харчових продуктів незначно впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік із підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватись.

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) можуть підсилювати дію ципрофлоксацину на ЦНС.

##### ***Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби.***

*Антагоністи вітаміну К.* При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватись їх антикоагулююча дія. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення 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, флуїндіону).

*Клозапін.* Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 %, відповідно. Клінічний нагляд та відповідну корекцію дози клозапіну рекомендується здійснювати під час і відразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином.

*Препарати, які подовжують інтервал QT.* Ципрофлоксацин слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад, антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики).

*Метоклопрамід.* Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину, в результаті чого досягнення максимальної концентрації в плазмі крові відбувається швидше. Не відмічено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

*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.

*Нестероїдні протизапальні засоби.* Дослідження на тваринах показали, що комбінація дуже високих доз хінолінів (інгібіторів гіраз) та певних нестероїдних протизапальних засобів (за винятком ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

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

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином, так як при одночасному їхньому застосуванні в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції. При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і метотрексату збільшується ймовірність виникнення токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), можливе підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові. Одночасне призначення ципрофлоксацину і теофіліну може призвести до підвищення концентрації останнього в плазмі крові і збільшення періоду його напіввиведення. Пробенецид, азлоцилін підвищують концентрацію препарату в плазмі крові. Одночасне застосування ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну. Ропінірол з ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до підвищення AUC і  $C_{max}$  ропініролу. Ципрофлоксацин підвищує нефротоксичність циклоспорину і нейротоксичність деяких НПЗЗ. При одночасному прийомі варфарину необхідно контролювати показники коагуляції. Одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження  $C_{max}$  і AUC ципрофлоксацину. Ципрофлоксацин знижує кліренс лідокаїну при їх одночасному застосуванні. При одночасному прийомі пероральних гіпоглікемічних засобів слід контролювати рівень глюкози в крові. Одночасне застосування інгібіторів карбоангідрази, цитрату натрію підвищує ризик розвитку кристалурії. Слід дотримуватись обережності при супутньому призначенні препарату із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

*Орнідазол.* На відміну від інших похідних нітроїмідазолу, орнідазол не пригнічує альдегіддегідрогеназу і тому сумісний з алкоголем. Проте орнідазол посилює дію пероральних антикоагулянтів кумаринового ряду (варфарину), що вимагає відповідної корекції їх застосування.

Орнідазол пролонгує міорелаксуючу дію векуронію броміду.

Сумісне застосування фенобарбіталу та інших індукторів ферментів знижує період циркуляції орнідазолу у сироватці крові, у той час як інгібітори ферментів (наприклад, циметидин) підвищують.

### **Особливості застосування.**

При застосуванні високих доз препарату та у випадку лікування понад 10 днів рекомендується проводити клінічний та лабораторний моніторинг.

Протягом усього курсу лікування необхідно контролювати функцію нирок і печінки.

У осіб при наявності в анамнезі порушень зі сторони крові рекомендується контроль за лейкоцитами, особливо при проведенні повторних курсів лікування.

Посилення порушень зі сторони центральної і периферичної нервової системи можуть спостерігатись у період проведення лікування препаратом. У випадку периферичної нейропатії, порушенні координації рухів (атаксії), запамороченні або затьмаренні свідомості слід припинити лікування.

Може спостерігатися загострення кандидамікозу, яке вимагатиме відповідного лікування. У випадку проведення гемодіалізу необхідно врахувати зменшення періоду напіввиведення та призначити додаткові дози препарату до або після гемодіалізу. Концентрацію солей літію, креатиніну та концентрацію електролітів необхідно контролювати під час застосування терапії літієм. Ефект інших лікарських засобів може бути підвищено або послаблено під час лікування препаратом.

При застосуванні препарату слід утримуватись від вживання алкоголю.

Тяжкі інфекції та/або змішані інфекції, спричинені грампозитивними або анаеробними бактеріями

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

Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*).

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції сечового тракту.

Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого тазу можуть бути спричинені фторхінолонрезистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність ципрофлоксацин резистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інтраабдомінальні інфекції.

Дані про ефективність 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 антимикробними засобами залежно від результатів мікробіологічного дослідження.

Легенева форма сибірської виразки.

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

Ускладнені інфекції сечового тракту пієлонефриту

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

Інші специфічні тяжкі інфекції.

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане за результатами мікробіологічного дослідження у разі інших інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки користі-ризик, коли інше лікування застосовувати 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 обмежено. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі.

Є окремі дані щодо застосування ципрофлоксацину у дітей віком 5-17 років; більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

Антибіотик-асоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile*.

Відомо про випадки антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, яка може варіювати за тяжкістю від легкої діареї до летального коліту, при застосуванні фактично всіх антибактеріальних препаратів. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, в свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* виробляє токсини А і В, які сприяють розвитку антибіотик-асоційованої діареї *Clostridium difficile*

виробляє велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та летальності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідності проведення колектомії. Потрібно пам'ятати про можливість виникнення антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотико-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, після двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, розглядається або вже підтверджено, застосування антибіотиків, які не діють на *Clostridium difficile*, можливо, необхідно буде припинити.

#### Скелетно-м'язова система.

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюванням сухожиль/розладами, пов'язаними із застосуванням хінолінів 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) у перші 48 годин лікування. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, що одночасно приймають кортикостероїди. При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій. Ципрофлоксацин з обережністю застосовують пацієнтам із міастенією гравіс.

#### Центральна нервова система.

Хінолони спричиняють судоми або звужують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин застосовують з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину припиняють. 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 припиняють та вживають заходів, необхідних у даній клінічній ситуації. У пацієнтів, що приймають ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, що мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів.

#### Гепатобіліарна система.

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта. У випадку прояви будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки) лікування слід припинити. Також може визначатися тимчасове збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток холестатичної жовтяниці, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки.

#### Нирки та сечовидільна система.

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану з застосуванням ципрофлоксацину. Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

#### Шлунково-кишковий тракт.

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад, псевдомембранозний коліт, що може мати летальний наслідок), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад, ванкоміцину, 4 x 250 мг/добу перорально).

Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

#### Серцеві розлади.

Застосування ципрофлоксацину пов'язують із випадками подовження інтервалуQT.

Оскільки жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервалQTс, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалQTс. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалQT

. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату Ципрозол та лікарських засобів, що можуть призводити до подовження інтервалу QT (таких як клас IA і III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихолітики) або у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT, або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретенеподібної тахікардії (наприклад, вроджений синдром подовженого інтервалу QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомагніємія та серцеві захворювання, зокрема серцева недостатність, інфаркт міокарда або брадикардія).

#### Фоточутливість.

Доведено, що ципрофлоксацин спричиняє реакції фоточутливості. Пацієнтам, які приймають ципрофлоксацин, рекомендується під час лікування уникати прямого сонячного світла або УФ-опромінення.

#### Резистентність.

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлоксацин-резистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій, спричинених видами *Stafilococcus* і *Pseudomonas*.

#### Цитохром P450.

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які метаболізуються цим ферментом (наприклад, теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій в плазмі, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, що приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну).

#### Вплив на результати лабораторних аналізів.

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.

Не рекомендується одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату.

#### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

Препарат не застосовують вагітним та жінкам, що годують груддю.

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

При застосуванні Ципрозолу слід утримуватись від керування транспортом і виконання потенційно небезпечних видів діяльності, що потребують підвищеної уваги та швидкості реакції, враховуючи можливість розвитку побічної реакції з боку нервової системи (запаморочення, сплутаність свідомості, головний біль, сонливість, втомлюваність, послаблення координації, тремор, судоми, тимчасова втрата свідомості).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарати слід застосовувати внутрішньовенно.

Перед застосуванням кожного з препаратів слід робити шкірні проби на переносимість.

**Увага! Розчини Ципрофлоксацину та Орнідазолу вводять кожний розчин окремо, не змішуючи!**

#### Ципрофлоксацин.

Дорослим внутрішньовенно краплино (зі швидкістю введення 200 мг протягом 30 хв) вводити 200-400 мг кожні 12 годин.

Доза залежить від типу і тяжкості інфекції.

При інфекціях черевної порожнини, інфекціях малого тазу, сепсисі – 400 мг 2 рази на добу. Тривалість інфузії – 60 хвилин.

Максимальна добова доза – 1200 мг.

Для хворих із кліренсом креатиніну 20 мл/хв і менше, застосовувати половину звичайної дози.

Для профілактики післяопераційних інфекцій – за 30-60 хв перед операцією внутрішньовенно – 200-400 мг.

Зазвичай при гострих інфекціях тривалість лікування становить в середньому 5-7 днів, при хронічних рецидивуючих інфекціях – 10-14 днів, іноді – 21 день.

### Орнідазол.

Дорослим внутрішньовенно краплино (зі швидкістю введення 500 мг протягом 15-30 хв) вводити початкову дозу – 500 мг-1 г, потім – по 500 мг кожні 12 годин протягом 5-10 діб. Для профілактики анаеробних інфекцій перед операцією препарат вводить у дозі 500 мг-1 г, потім – по 500 мг кожні 12 годин протягом 3-5 днів.

### Діти.

Препарат Ципрозол не застосовувати дітям.

### Передозування.

*Ципрофлоксацин.* Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування в дозі 6 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності. Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, судоми, втому, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурию. Повідомлялось також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано моніторинг функцій нирок, зокрема визначення рН сечі і у разі необхідності підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії.

За допомогою гемо- або перитонеального діалізу можливе виведення незначної (менше 10 %) кількості препарату.

*Орнідазол.* При передозуванні можливі втрата свідомості, головний біль, запаморочення, тремтіння, судоми, диспептичні розлади або посилення проявів інших побічних реакцій. Лікування: специфічний антидот не відомий; симптоматична терапія, при появі судом – діазепам.

### Побічні реакції.

#### Ципрофлоксацин.

Повідомляли про виникнення місцевих реакцій після внутрішньовенного введення препарату. Ці реакції розвиваються частіше, якщо час інфузії становить 30 хв або менше. Вони можуть виникати у вигляді місцевих реакцій на шкірі, які швидко минають після закінчення інфузії. Наступні інфузії препарату не протипоказані, якщо тільки при цьому подібні реакції не рецидивують і не ускладнюються.

*Організм у цілому:* кандидоз, астения, патологічні реакції у місці введення (наприклад, набряк/запалення, біль), кандидоз слизової оболонки порожнини рота.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея, метеоризм, панкреатит, білірубінемія, гепатит, підвищення рівня печінкових трансаміназ: АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, аномальні значення функціональних тестів печінки, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, жовтяниця, холестатична жовтяниця, псевдомембранозний коліт, порушення функцій печінки, некроз печінки (дуже рідко прогресуючий до печінкової недостатності, що загрожує життю).

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, агранулоцитоз, змінені значення рівня протромбіну, гемолітична анемія, петехія (переміжна геморагія шкіри), панцитопенія (із загрозою для життя), пригнічення функції кісткового мозку (із загрозою для життя).

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, розлади сну, парестезія, дизестезія, гіпостезія, тремор, судоми, порушення ходи, порушення координації, мігрень, сильні судоми великих м'язів, нестійка хода, психоз, інтракраніальна (внутрішньочерепна) гіпертензія, атаксія, посмикування, периферична нейропатія та полінейропатія.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* артралгія (біль у суглобах), м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітині), міалгія, набряк суглобів, артрит, підвищення м'язового тону, м'язова слабкість, загострення симптомів міастенії гравіс, тендиніт, розриви сухожилів (переважно ахіллових).

*З боку серцевої-судинної системи:* тахікардія, синкопе (непритомність), вазодилатація (приплив крові), артеріальна гіпотензія, тромбофлебіт (у місці інфузії), шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes).

*З боку метаболізму та харчування:* анорексія, підвищення рівня креатиніну та азоту сечовини, набряк (периферичний, васкулярний, лицьовий), гіперглікемія, підвищена активність амілази, ліпази.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* порушення функцій нирок, ниркова недостатність, вагінальний кандидоз, гематурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, гіперкаліємія.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипи, свербіж, кропив'янка, реакція фоточутливості, петехія, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроз (з потенційною загрозою життю).

*З боку дихальної системи:* диспное (включаючи астматичні стани), набряк гортані.

*З боку судин:* васкуліт, синкопальний стан.

*З боку психіки:* психотичні реакції, психомоторна збудливість, сплутаність свідомості, дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації.

*З боку імунної системи:* алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок (небезпечний для життя), анафілактоїдна (анафілактична) реакція, сироваткова хвороба.

*Органи чуття:* втрата смакових відчуттів (порушення смаку), паросмія (порушення нюху), втрата нюху (зазвичай оборотна при відміні препарату).

*З боку органів зору:* порушення зору, диплопія, ахроматопсія, порушення кольорового сприйняття.

*З боку органів слуху та лабіринту:* дзвін у вухах, втрата слуху/порушення слуху.

*Інфекції та інвазії:* грибкові суперінфекції, антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю).

*Загальні розлади:* набряки, гарячка, підвищена пітливість (гіпергідроз).

*Лабораторні показники:* підвищення активності лужної фосфатази, відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази.

Також були зареєстровані такі побічні реакції на препарат як алергічний набряк, зменшення апетиту і кількості їжі, що вживається, гіпоглікемія, порушення поведінки, суїцидальні думки, спроба самогубства, гіперестезія, пухирці, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, погане самопочуття, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, біль, відчуття серцебиття, тріпотіння передсердь, шлуночкові ектопії, артеріальна гіпертензія, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, тромбоз судин головного мозку, флебіт, безсоння, маніакальна реакція, летаргія, сонливість, слабкість, нездужання, фобія, деперсоналізація, болючість слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечника, кишково-шлункові кровотечі, лімфаденопатія, збільшення рівня ліпази, суглобові порушення, загострення подагри, нефрит, поліурія, порушення сечовипускання, уретральна кровотеча, вагініт, ацидоз, біль у грудних залозах, носова кровотеча, набряк легень, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія, приливи, озноб, набряк обличчя, шиї, губ, кон'юнктиви, рук, гіперпігментація, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах.

Повідомлялося також про такі побічні реакції як ажитація, ексфоліативний дерматит, еритема, метгемоглобінемія, ністагм, полінейропатія, збільшення рівня гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти, зменшення рівня гемоглобіну, геморагічний діатез, збільшення рівня моноцитів, циліндрурія.

### **Орнідазол.**

Побічні ефекти орнідазолу дозозалежні.

*З боку крові та лімфатичної системи:* прояви впливу на кістковий мозок та нейтропенія.

*З боку імунної системи:* реакція гіперчутливості.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* шкірні висипання, кропив'янка, свербіж.

*З боку нервової системи:* запаморочення, сонливість, головний біль, тремор, ригідність м'язів, порушення координації, судоми, тимчасова втрата свідомості, ознаки сенсорної або змішаної периферичної нейропатії.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* порушення смаку, нудота, блювання, металевий присмак у роті.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:* зміни печінкових функціональних проб.

*Загальні розлади та зміни у місці введення:* підвищення температури тіла, втомлюваність, задишка, зміни у місці введення, включаючи біль, почервоніння, відчуття печіння, тромбози у місці введення.

**Термін придатності.** 2 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Несумісність.** При введенні жоден з препаратів не слід змішувати з іншими ін'єкційними розчинами.

**Упаковка.** Комбі-упаковка містить 2 флакони по 100 мл із полімерного матеріалу:

1 флакон з ципрофлоксацином та 1 флакон з орнідазолом у картонній упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АЛКОН ПАРЕНТЕРАЛС (ІНДІЯ) ЛТД, Індія

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

СП-918, Фейз-III, Індустріальний район, Бхіваді (Раджастан), 301019, Індія.