

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

**ЦИПРОФЛОКСАЦИН**  
**(CIPROFLOXACIN)**

**Склад:**

*діючі речовини:* ciprofloxacin

1 мл розчину містить ципрофлоксацину 2 мг;

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

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозора, безбарвна або жовтувата рідина.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Ципрофлоксацин. Код АТХ J01M A02.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бактерицидна дія ципрофлоксацину як антибактеріального фторхінолону забезпечується пригніченням топоізомерази типу II (ДНК-гірази) та топоізомерази IV, необхідних для реплікації, транскрипції, репарації і рекомбінації бактеріальної ДНК.

Ефективність засобу переважно залежить від взаємозв'язку між максимальною концентрацією препарату у сироватці ( $C_{max}$ ) та мінімальною інгібуючою концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену, а також від залежності між площею зони під кривою «концентрація – час» (AUC) та МІК.

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* може бути набута поетапно, шляхом мутацій сайтів-мішеней ДНК-гірази та топоізомерази IV. Ступінь перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими фторхінолонами, що виникає внаслідок цього, різна. Разові мутації можуть не призводити до клінічної резистентності, але багаторазові мутації зазвичай призводять до клінічної резистентності до багатьох чи всіх активних речовин класу.

Резистентність, що забезпечується непроникністю або механізмом ефлюксної помпи, по-різному впливає на чутливість до фторхінолонів, що залежить від фізико-хімічних властивостей діючих речовин певного класу та спорідненості транспортної системи для кожної з них. Усі механізми резистентності *in vitro* часто спостерігаються у клінічних ізолятах. Механізми резистентності, що дезактивують інші антибіотики, такі як непроникний бар'єр (поширений у *Pseudomonas aeruginosa*) та механізм рефлюксної помпи, можуть впливати на чутливість до ципрофлоксацину.

Відмічалася опосередкована плазмідами резистентність, кодована *qnr*-генами.

Спектр дії ципрофлоксацину охоплює такі мікроорганізми:

Загалом чутливі до ципрофлоксацину:

Аеробні грампозитивні мікроорганізми *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метицилінчутливі ізоляти) *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*

Аеробні грамнегативні мікроорганізми *Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter koseri*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensis*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio spp.*, *Legionella spp.*, *Yersinia pestis*

Анаеробні мікроорганізми *Mobiluncus*.

Інші мікроорганізми *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Різну чутливість до ципрофлоксацину виявляють: *Acinetobacter baumann*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*.

Вважається, що нижчезазначені мікроорганізми виявляють спадкову резистентність до ципрофлоксацину: *Staphylococcus aureus* (метицилінрезистентні) та *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаеробні мікроорганізми (за винятком *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*).

#### Фармакокінетика.

При внутрішньовенній інфузії ципрофлоксацину середня максимальна концентрація досягається наприкінці інфузії. При внутрішньовенному застосуванні фармакокінетика ципрофлоксацину носить лінійний характер в інтервалі доз до 400 мг.

При порівнянні параметрів фармакокінетики при внутрішньовенному застосуванні двічі та тричі на добу не було виявлено акумуляції ципрофлоксацину або його метаболітів.

Ступінь зв'язування ципрофлоксацину з білками низький (20-30 %). У плазмі ципрофлоксацин присутній значним чином у неіонізованій формі; об'єм розподілу у стаціонарному стані значний – 2-3 л/кг маси тіла. Концентрації ципрофлоксацину досягають високого рівня у різних тканинах, таких як легені (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, біоптати), пазухи, ділянки запалення (рідина пухирів, зумовлених кантарідами) та сечостатевої шляхи (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує рівні препарату у плазмі.

Визначено невеликі концентрації чотирьох метаболітів, таких як десетиленципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) та формілципрофлоксацин (M4). Метаболіти також проявляють протимікробні властивості *in vitro*, але меншою мірою, ніж вихідна сполука.

Ципрофлоксацин є помірним інгібітором ізоферменту CYP450 1A2.

Ципрофлоксацин головним чином виводиться нирками та меншою мірою – з фекаліями.

Нирковий кліренс становить 180-330 мл/кг/год, а загальний кліренс організму – 480 – 600 мл/кг/год. Ципрофлоксацин зазнає як гломерулярної фільтрації, так і канальцевої секреції. При тяжкому порушенні функцій нирок період напіввиведення ципрофлоксацину подовжується до 12 годин. Неренальний кліренс ципрофлоксацину забезпечується переважно завдяки активній секреції у кишечнику та метаболізму. 1 % від дози виводиться з жовчю.

#### Діти.

Дані з фармакокінетики у дітей обмежені.

У ході досліджень за участю дітей віком від 1 року не спостерігалось вікової залежності  $C_{max}$  і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг тричі на день) значного підвищення  $C_{max}$  і AUC не спостерігалось.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділ «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, викликані 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 викликаний 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, викликані грамнегативними бактеріями.
- Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
- Інфекції кісток та суглобів
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин може застосовуватись при веденні пацієнтів із нейтропенією, якщо існує підозращо підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією.

#### Діти та підлітки.

- Бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі, викликані 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, що 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 види 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 ймовірність 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, що 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 відразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

*Дулоксетин.*

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами СYP450 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 ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму СYP450 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 відразу 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 відразу 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.***

***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.

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

#### Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*).

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

#### Інфекції сечового тракту.

Орхіепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза можуть бути спричинені фторхінолонрезистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність резистентних до ципрофлоксацину 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.

Можливість застосування людям 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.

#### 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, в свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium Difficile*.

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

*Clostridium difficile* виробляє велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та смертності через можливу стійкість збудника до антимикробної 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 літніх пацієнтів або у пацієнтів, що 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 застосовують 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 застосовують з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які мають схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину припиняють (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 припиняють та вживають 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, що 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 у пацієнтів факторів ризику подовження інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вродженого синдрому подовженого QT, некорегованих електролітних розладів, таких як гіпокаліємія або гіпомagneмія та серцевих захворювань, зокрема серцевої недостатності, інфаркту міокарда або брадикардії).

#### Гіпоглікемія.

Як і при застосуванні іншиххінолонів найчастіше випадки гіпоглікемії спостерігалися у хворих на цукровий діабет, в основному – у літніхлюдей. 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 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 (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, що приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

#### Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться з організму в основному у незмінній формі через нирками, необхідно проводити корекцію дози для пацієнтів з порушеннями функції нирок з метою уникнути 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-фосфат дегідрогенази.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів з дефіцитом глюкозо-6-фосфат дегідрогенази. 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, 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 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 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 результати лабораторних аналізів.

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

#### Реакції в місці введення.

Повідомлялось про реакції в місці введення ципрофлоксацину. Частота таких реакцій зростає якщо тривалість введення становить 30 хвилин або менше. Реакції можуть проявлятися як місцеві шкірні реакції які швидко зникають після закінчення інфузії. Подальше внутрішньовенне введення не протипоказане, якщо реакції неповторюються або не стають інтенсивнішими.

#### Навантаження NaCl.

У пацієнтів, які дотримуються дієти із зниженим вмістом натрію (пацієнти з застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом та ін.), 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, що були піддані впливу хінолонів до народження, спостерігався вплив на незрілу хрящову тканину, тому не можна виключити ймовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонародженого /плода. Тому під час вагітності краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю. Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через ризик пошкодження суглобових хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати під час 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 встановлюють індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, від чутливості збудника, функції нирок у пацієнта, а для дітей та підлітків – відповідно від ваги.

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 в залежності від збудника.



Показання		Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехідна як слід провести якнайшвидше)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 7 до 14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 7 до 14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 7 до 14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	400 мг тричі на день	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечових шляхів	Ускладнений та неускладнений пієлонефрит	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 7 до 21 днів; лікування може тривати більше 21 дня за особливих обставин (наприклад при абсцесі)
	Простатит	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 2 до 4 тижнів (загострення)
Інфекції статевих шляхів	Орхіепідидиміт та запальні захворювання органів таза	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	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> 1-го типу та емпіричне лікування тяжкої форми «діареї мандрівників»	400 мг двічі на день	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> 1-го типу	400 мг двічі на день	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	400 мг двічі на день	3 дні
	Черевний тиф	400 мг двічі на день	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	Від 5 до 14 днів

Інфекції шкіри та м'яких тканин	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів	Від 400 мг двічі на день до 400 мг тричі на день	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 двічі на день до 400 мг тричі на день	Лікування проводиться впродовж всього 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 двічі на день	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, перехідна як слід провести якнайшвидше)
Муковісцидоз	10 мг/кг маси тіла три рази на день, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 6 мг/кг маси тіла три рази на день до 10 мг/кг маси тіла три рази на день, 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 двічі на день до 15 мг/кг маси тіла двічі на день, 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 три рази на день, максимум 400 мг на дозу	Відповідно до типу інфекцій

#### Дозування для літніх пацієнтів.

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 м <sup>2</sup> ]	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 Пацієнти на гемодіалізі	> 169 > 169	200-400 мг кожні 24 години 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 вивчається.

Ципрофлоксацин вводиться 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 велику вену дозволить мінімізувати відчуття дискомфорту пацієнта й знизити ризик венозного подразнення.

Розчин для інфузій вводиться 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, втому, судоми, 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 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 збільшитись.

### Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота, діарея, блювання, мінусце підвищення рівня трансаміназ, висип і місцеві реакції в місці введення.

Дані про побічні реакції на препарат Ципрофлоксацин, отримані в 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.

*Часті (≥ 1/100 до <1/10).*

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, діарея.

*Нечасті (≥ 1/1000 до <1/100).*

*Інфекції та інвазії:* грибкові суперінфекції.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* еозинофілія.

*З боку метаболізму та харчування:* анорексія

*З боку психіки:* психомоторна збудливість/тривожність.

*З боку нервової системи:* головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* блювання, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм.

*З боку гепатобіліарної системи:* підвищення рівнів трансаміназ та білірубину.

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

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгії.

*З боку нирок та сечовидільної системи:* порушення функції нирок.

*Загальний стан та реакції у місці введення:* астенія, гарячка.

*Лабораторні показники:* підвищення активності лужної фосфатази крові.

*Поодинокі ( $\geq 1/10000$  до  $<1/1000$ ).*

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

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія.

*З боку імунної систем:* алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк.

*З боку метаболізму та харчування:* гіперглікемія, гіпоглікемія.

*З боку психіки:* сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації.

*З боку нервової системи:* парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення.

*З боку органів зору:* порушення зору.

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

*З боку серцевої-судинної системи:* тахікардія, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* міалгії, артрит, підвищення м'язового тонусу і судоми м'язів.

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

*Загальний стан та реакції у місці введення:* набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

*Лабораторні показники:* вдихлення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази.

*Рідкісні ( $\leq 1/10000$ ).*

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

*З боку імунної системи:* анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

*З боку нервової системи:* мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньо-черепна гіпертензія.

*З боку психіки:* психотичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку органів зору:* порушення кольорового сприйняття.

*З боку судин:* васкуліт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* панкреатит.

*З боку гепатобіліарної системи:* некроз печінки (дуже рідко прогресуючий до печінкової недостатності, що загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса - Джонсона (із загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (із загрозою життю)

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

*Частота невідома (не можна розрахувати за даними, що існують на цей час).*

*З боку нервової системи:* периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку серця:* шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes\*).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* гострий генералізований екзантематозний пустульоз.

*Лабораторні показники:* підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у пацієнтів, які отримували антагоністи вітаміну К.

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

Нижчеперелічені небажані явища мають вищу категорію частоти в 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, судороги, запаморочення, порушення зору, слуху, тахікардія, вазодилатація, гіпотонія, мінуща 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.

Частоту випадків артропатії, зазначену вище, одержано у ході досліджень за участю дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

**Термін придатності.** 2 роки.

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

#### **Несумісність.**

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком тих, що вказані в 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, які фізично або хімічно нестабільні (наприклад, пеніциліни, розчини гепарину), особливо в поєднанні з розчинами, рН яких був доведений до лужного.

**Упаковка.** По 100 мл, 200 мл у пляшці, по 1 пляшці у пачці. По 100 мл, 200 мл у пляшках. По 100 мл, 200 мл у контейнерах.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ТОВ «Юрія-Фарм».

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

Україна, 18030, м. Черкаси, вул. Вербовецького, 108.

Тел. (044) 281-01-01.