

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИТЕРАЛ®
(CITERAL®)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка містить ципрофлоксацину 250 мг або 500 мг (у формі ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату 291,5 мг або 583 мг);

допоміжні речовини: желатин, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, кросповідон, магнію стеарат, целюлоза мікрокристалічна;

оболонка: гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 250 мг: довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки від білого до злегка жовтуватого кольору;

таблетки по 500 мг: довгасті, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки від білого до злегка жовтуватого кольору з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів. Код АТХ J01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ципрофлоксацин *in vitro* виявляє високу ефективність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних збудників. Механізм антибактеріальної дії зумовлений здатністю ципрофлоксацину пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу та топоізомеразу IV), які є необхідними у багатьох процесах життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією в сироватці крові (C_{max}) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) та МІК.

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у бактеріальних топоізомеразах і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Одилярні мутації можуть призвести, імовірноше, до зниження чутливості, а не до клінічної резистентності. Однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до ципрофлоксацину та перехресну резистентність до хінолонів.

Механізми резистентності, які інактивують інші антибіотики, такі як зниження проникності зовнішньої стінки бактерії (притаманно для *Pseudomonas aeruginosa*) та активне виведення препарату з клітини (ефлюкс), можуть вплинути на чутливість до ципрофлоксацину. Повідомлялося про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої qnr-геном антибіотикорезистентності.

Спектр антибактеріальної активності.

Контрольні точки відділяють чутливі штами від штамів із середньою чутливістю, а останні - від резистентних штамів.

Рекомендації EUCAST

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteria</i>	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i>	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i>	<input type="checkbox"/> 1 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	<input type="checkbox"/> 1 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i> ²	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<input type="checkbox"/> 0,03 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i> ³	<input type="checkbox"/> 0,03 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,06 мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки *	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольні точки для ципрофлоксацину мають відношення до терапії із застосуванням високих доз.

* Не пов'язані з видами контрольні точки були визначені головним чином на основі даних співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Вони використовуються тільки для видів, які не мають власних контрольних точок, а не для тих видів, у яких проведення тесту на чутливість не рекомендується.

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна локальна інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

До ципрофлоксацину загалом чутливі *in vitro* такі роди та види бактерій (для виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів

Грампозитивні аеробні мікроорганізми

Bacillus anthracis (1)

Грамнегативні аеробні мікроорганізми

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

Haemophilus influenzae[†]

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Enterococcus faecalis(\$)

*Staphylococcus spp.** (2)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺ *

Campylobacter spp.⁺ *

Citrobacter freundii *

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae *

Escherichia coli *

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae *

Morganella morganii *

Neisseria gonorrhoeae *

Proteus mirabilis *

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**:

Анаеробні мікроорганізми

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Stenotrophomonas maltophilia:

Анаеробні мікроорганізми

За винятком зазначених вище

Інші мікроорганізми

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum:

* Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями

+ Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.

(§) Природна середня чутливість при відсутності набутого механізму резистентності

(1) Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами *Bacillus anthracis*; ці дослідження доводять, що прийом антибіотиків одразу після контакту з патогеном допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину базуються переважно на даних чутливості *in vitro* у тварин разом з обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю 2 місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг двічі на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

(2) Метицилін-резистентний *S. aureus* дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить близько 20-50 % і є зазвичай високим у госпітальних ізолятів.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального застосування таблеток ципрофлоксацину у дозі 250 мг та 500 мг ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкого кишечника.

Максимальні концентрації у сироватці крові досягаються через 1-2 години.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %.

Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками плазми крові незначний (20-30 %), знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин вільно дифундує у позасудинний простір. Значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла, доводить, що ципрофлоксацин проникає у тканини у концентраціях, які можуть у багато разів перевищувати рівень препарату у сироватці крові. Ципрофлоксацин досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та у тканинах сечовидільного тракту, статевих органах (сеча, простата, ендометрій).

Метаболізм.

Були зафіксовані невисокі концентрації таких чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацину (M_1), сульфоципрофлоксацину (M_2), оксоципрофлоксацину (M_3) та формілципрофлоксацину (M_4). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж початкова сполука.

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ізоферментів CYP 450 1A2.

Виведення.

Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді як нирками, так і через кишечник. Період напіввиведення з плазми крові осіб із нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному прийомі		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	44,7	25
Метаболіти (M_1 - M_4)	11,3	7,5

Нирковий кліренс становить 180- 300 мл/кг/год, а загальний кліренс - 480- 600 мл/кг/год. Ципрофлоксацин підлягає клубочковій фільтрації та канальцевій секреції. При серйозному порушенні ниркової функції період напіввиведення ципрофлоксацину становить до 12 год.

Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється у першу чергу трансінтестинальною секрецією та метаболізмом. 1 % дози виділяється через жовчні шляхи. Ципрофлоксацин у високих концентраціях присутній у жовчі.

Діти.

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. Не спостерігалось вікової залежності C_{max} і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг 3 рази на добу) значного підвищення C_{max} і AUC не спостерігалось. Значення знаходяться у межах норми, які було зафіксовано у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до групи пацієнтів та фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Дорослі

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень;
 - бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
- Інфекції сечового тракту.
- Гонококовий уретрит і цервіцит.
- Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*.
- Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.

При вищевказаних інфекціях статевого тракту, коли відомо або є підозри на *Neisseria gonorrhoeae* як збудника, особливо важливо отримати локальну інформацію про резистентність до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість на основі лабораторних аналізів.

- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея мандрівників).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинених грамнегативними бактеріями.
- Важкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Лікування інфекцій у пацієнтів із нейтропенією.
- Профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією.
- Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Діти

- Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, спричинений 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, коли лікар вважає це необхідним.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-якого допоміжного компонента препарату, а також донших препаратів групи фторхінолонів. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин.

Формування хелатного комплексу.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад, кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатзв'язуючих полімерів (наприклад, севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з 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 H₂-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 з підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватися.

Пробенецид.

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

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби.

Тизанідин.

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»).

Метотрексат.

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. 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 у сироватці крові, що, у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати

життю або мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну у 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.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час та одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флундіону).

Ропінірол.

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

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 відповідну корекцію дози клозапіну рекомендується здійснювати під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати, що 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»).

Метоклопрамід.

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину, у результаті чого досягнення максимальної концентрації у плазмі крові відбувається швидше. Не відзначено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

Омепразол.

Одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і AUC ципрофлоксацину.

Лідокаїн.

Було показано, що у здорових осіб супутнє застосування ципрофлоксацину, помірної інгібітора ізоферментів цитохрому P450 1A2, і лікарських засобів, що містять лідокаїн,

знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями і може розвинути при супутньому застосуванні вказаних препаратів.

Силденафіл.

C_{max} і AUC силденафілу зросли приблизно у 2 рази у здорових добровольців після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього призначення 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні ципрофлоксацину із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Пероральні цукрознижувальні засоби.

При супутньому призначенні ципрофлоксацину та пероральних антидіабетичних лікарських засобів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад глібенкламід, глімепіриду), повідомлялося про гіпоглікемію, що пов'язана, вірогідно, з потенціюванням ципрофлоксацином дії пероральних антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Дулоксетин.

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 щодо можливої взаємодії з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби.

Дослідження на тваринах показали, що комбінація дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) та певних нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

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 у цих пацієнтів.

Особливості застосування.

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

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

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

Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*).

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції сечового тракту.

Орхоепідидиміт 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 ципрофлоксацин резистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інтраабдомінальні інфекції.

Дані щодо ефективності ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтра-абдомінальних 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 у комбнації з іншими антимікробними засобами залежно від результатів мікробіологічного дослідження.

Легенева форма сибірської виразки.

Застосування у людей ґрунтується на даних визначення чутливості *in vitro*, дослідів на тварина 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* що може варіювати за тяжкістю від легкої діареї до летального коліту, при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і при застосуванні ципрофлоксацину. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, у свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium Difficile* *Clostridium difficile* продукує токсини А і В, що сприяють розвитку антибіотикоасоційованої діареї. *Clostridium difficile* продукує велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та летальності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії. Потрібно пам'ятати про можливість виникнення антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile* у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотикоасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile* протягом 2-х місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile* розглядається або вже підтверджено, застосування антибіотиків, що 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 хірургічного втручання.

Діти.

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

Ципрофлоксацин спричиняє артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Лікування ципрофлоксацином дітей слід розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі.

У клінічні випробування було включено дітей 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 із застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження.

За даними клінічних досліджень оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям віком 1-17 років.

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 застосувати не можна, або коли загальноприйняте лікування виявилось неефективним.

Застосування ципрофлоксацину у разі специфічних тяжких інфекцій, окрім згаданих вище, не оцінювалося 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 прийому 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 прийому ципрофлоксацину. У такому разі прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і негайно провести медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

Скелетно-м'язова система.

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожилля/розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Незважаючи на це, у 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, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

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

Фоточутливість.

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

Центральна нервова система.

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

У пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або у комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми нейропатії, 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 QTс, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTс. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні ципрофлоксацину 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») у пацієнтів із факторами ризику подовження інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вроджений синдром подовженого QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомагніємія та серцеві захворювання, зокрема серцева недостатність, інфаркт міокарда або брадикардія).

Шлунково-кишковий тракт.

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через кілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки 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 (наприклад, ванкоміцину, 4 x 250 мг/добу перорально). Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, протипоказані.

Нирки та сечовидільна система.

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

Гепатобіліарна система.

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності із загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку появи будь-яких ознак 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 із попереднім ушкодженням печінки, які отримували ципрофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

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

Резистентність.

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлоксацин-резистентних 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, що також метаболізуються цим ферментом (наприклад теofilіну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій у плазмі крові, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, які приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад теofilіну) (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 хибно-негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

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 імовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонароджених/плода. Тому у період вагітності краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю.

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

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

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем або 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.

Доза визначається згідно з показанням, тяжкістю та місцем інфекції, чутливістю організму (організмів) – збудника (збудників) до ципрофлоксацину, нирковою функцією пацієнта, а у дітей – згідно з масою тіла.

Тривалість лікування залежить від тяжкості перебігу захворювання, особливостей клінічної картини та типу збудника.

Лікування інфекцій, спричинених певними бактеріями (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* або *Staphylococci*), може вимагати застосування вищих доз ципрофлоксацину та одночасного призначення інших необхідних антибактеріальних препаратів.

Лікування деяких інфекцій (наприклад запальних захворювань органів малого тазу, інтра-абдомінальних інфекцій, інфекцій у пацієнтів із нейтропенією, інфекцій кісток та суглобів) може вимагати одночасного призначення інших необхідних антибактеріальних препаратів залежно від виду виявлених патогенів.

Дорослі

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	7-14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	7-14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	7-14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	750 мг 2 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції сечового тракту	Неускладнений цистит	Від 250 мг 2 рази на добу до 500 мг 2 рази на добу Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг	3 дні
	Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит	500 мг 2 рази на добу	7 днів
	Ускладнений пієлонефрит	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Не менше 10 днів, при деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжити більше 21 дня
	Простатит	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний)
Інфекції статевих органів	Гонококовий уретрит і цервіцит	Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)
	Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Не менше 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема <i>Shigella</i> spp., окрім <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1, і тяжка діарея мандрівників як емпіричне лікування	500 мг 2 рази на добу	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг 2 рази на добу	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг 2 рази на добу	3 дні
	Тифоїдна лихоманка	500 мг 2 рази на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу	Від 7 до 14 днів	
Інфекції кісток та суглобів	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Макимально 3 місяці	

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Лікування або профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i>	Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу Одноразова доза 500 мг	Терапію слід продовжувати протягом усього періоду нейтропенії 1 день (одноразова доза)
Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту.	500 мг 2 рази на добу	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>

Діти

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Кістозний фіброз	20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 21 днів
Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, при максимумі 750 мг на дозу	Відповідно до типу інфекцій

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, обрану згідно з тяжкістю інфекції та кліренсом креатиніну пацієнта.

Ниркова та печінкова недостатність

Рекомендовані початкові та підтримуючі дози пацієнтам із порушеною нирковою функцією:

<i>Кліренс креатиніну</i> [мл/хв/1,73 м ²]	<i>Креатинін</i> <i>сироватки крові</i> [мкмоль/л]	<i>пероральна доза</i> [мг]
> 60	< 124	Див. звичайне дозування
30- 60	124-168	250- 500 мг кожні 12 години
< 30	>169	250- 500 мг кожні 24 години
Пацієнти на гемодіалізі	>169	250- 500 мг кожні 24 години (після діалізу)
Пацієнти на перитонеальному діалізі	>169	250- 500 мг кожні 24 години

Пацієнтам із печінковою недостатністю немає необхідності у зміні дозування ципрофлоксацину.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину дітям із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводилися.

Спосіб застосування.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати необхідною кількістю рідини. Їх можна приймати незалежно від прийому їжі. При прийомі натще діюча речовина всмоктується швидше. Таблетки ципрофлоксацину не можна приймати разом із молочними продуктами (наприклад з молоком, йогуртом) або фруктовими соками із додаванням мінералів (наприклад з апельсиновим соком, збагаченим кальцієм) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У тяжких випадках або якщо пацієнт нездатний приймати таблетки (зокрема при ентеральному харчуванні) рекомендується розпочинати терапію із внутрішньовенного введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

Діти.

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у молодих тварин.

Лікування ципрофлоксацином дітей потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, підвищена втомлюваність, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості,

абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Повідомлялося також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендований моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і при 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 %).

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат як нудота та діарея.

Дані про побічні реакції на ципрофлоксацин наведено нижче.

Інфекції та інвазії: грибкові суперінфекції, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко з можливою летальністю) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: еозинofilія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

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

З боку метаболізму та харчування: анорексія, гіперглікемія.

Психічні розлади: психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, тривожність, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції (див. розділ «особливості застосування»).

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку, парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (див. розділ «Особливості застосування»), мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія, периферична невропатія та поліневропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору: порушення зору, порушення кольорового сприйняття.

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

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

Судинні розлади: вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт.

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

Шлунково-кишкові розлади: нудота, діарея, блювання, біль у ділянці шлунка і кишечнику, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм, панкреатит.

Патологія гепатобіліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит, некроз печінки (ці дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яко загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю).

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгії, міалгія, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожилок (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Розлади загального стану та реакції у місці введення: астенія, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

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

*Ці реакції спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування дітям

У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

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, нездужання, порушення ходи, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, тимчасове порушення функції печінки, біль, відчуття серцебиття, тріпотіння передсердь, шлуночкові ектопії, артеріальна гіпертензія, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, тромбоз судин головного мозку, флебіт, безсоння, маніакальна реакція, атаксія, летаргія, сонливість, слабкість, нездужання, фобія, деперсоналізація, болючість слизової оболонки порожнини рота, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечника, шлунково-кишкові 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 або гортані, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія, фототоксичні реакції, припливи, озноб, набряк обличчя, шиї, губ, кон'юнктиви, рук; шкірний кандидоз, гіперпігментація, пітливість, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, порушення смаку, ахроматопія.

Також були зареєстровані такі побічні реакції на ципрофлоксацин: ажитація, ексфолюативний дерматит, еритема, гіперестезія, гіпертонія, метгемоглобінемія, збільшення міжнародного нормалізованого відношення, у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, кандидоз (оральний, шлунково-кишковий, вагінальний), міастенія, ністагм, полінейропатія, гіперкаліємія, зміни протромбінового часу, психоз; збільшення рівня тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти; зменшення рівня гемоглобіну; геморагічний діатез, збільшення рівня моноцитів, лейкоцитоз, циліндрурія.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у паці картонній.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Алкалоїд АД-Скоп'є.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Македонія.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

ЦИТЕРАЛ®

(CITERAL®)

Состав:

действующее вещество: ciprofloxacin;

1 таблетка содержит ципрофлоксацина 250 мг или 500 мг (в форме ципрофлоксацина гидрохлорида моногидрата 291,5 мг или 583 мг);

вспомогательные вещества: желатин, крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, кросповидон, магния стеарат, целлюлоза микрокристаллическая;

оболочка: гипромелоза, макрогол 4000, титана диоксид (E 171).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки по 250 мг: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки от белого до слегка желтоватого цвета;

таблетки по 500 мг: продолговатые, двояковыпуклые, покрытые пленочной оболочкой таблетки от белого до слегка желтоватого цвета с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Группа фторхинолонов. Код АТХ J01M A02.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия

Ципрофлоксацин *in vitro* проявляет высокую эффективность относительно широкого спектра грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Механизм антибактериального действия обусловлен способностью ципрофлоксацина подавлять топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV, необходимые во многих процессах, связанных с ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

Эффективность главным образом зависит от соотношения между максимальной концентрацией в сыворотке крови (C_{max}) и минимальной ингибиторной концентрацией (МИК) ципрофлоксацина для бактериального патогена и от соотношения между площадью под кривой (AUC) и МИК.

Резистентность к ципрофлоксацину *in vitro* обычно связана с мутациями сайта-мишени, которые возникают в бактериальных топоизомеразах и ДНК-гиразе путем многоступенчатых мутаций. Одинарные мутации могут скорее привести к снижению чувствительности, а не к клинической резистентности. Однако множественные мутации обычно служат причиной клинической резистентности к ципрофлоксацину и перекрестной резистентности к хинолонам. Механизмы резистентности, которые инактивируют другие антибиотики, такие как снижение проницаемости внешней стенки бактерии (свойственно для *Pseudomonas aeruginosa*) и активный вывод препарата из клетки (эфлюкс), могут повлиять на чувствительность к ципрофлоксацину. Сообщалось о развитии плазмидоопосредствованной резистентности, кодируемой *qnr*-геном антибиотикорезистентности.

Спектр антибактериальной активности.

Контрольные точки отделяют чувствительные штаммы от штаммов со средней чувствительностью, а последние - от резистентных штаммов.

Рекомендации EUCAST

Микроорганизмы	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteria</i>	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i>	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i>	<input type="checkbox"/> 1 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	<input type="checkbox"/> 1 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> та	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<input type="checkbox"/> 0,03 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	<input type="checkbox"/> 0,03 мг/л	<input type="checkbox"/> 0,06 мг/л
Не связаны с видами контрольные точки *	<input type="checkbox"/> 0,5 мг/л	<input type="checkbox"/> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольные точки для ципрофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз.

* Не связаны с видами контрольные точки были определены главным образом на основе данных соотношения фармакокинетических и фармакодинамических данных и не зависят от МИК для отдельных видов. Они используются только для видов, которые не имеют собственных контрольных точек, а не для тех видов, в которых проведение теста на чувствительность не рекомендуется.

Распространенность приобретенной резистентности выделенных видов может варьироваться в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такой уровень, что польза от применения средства, по крайней мере относительно некоторых видов инфекций, является сомнительной.

К ципрофлоксацину в целом чувствительные *in vitro* такие роды и виды бактерий (для вида *Streptococcus* см. раздел «Особенности применения»).

Чувствительные (обычно) виды микроорганизмов
<u>Грамположительные аэробные микроорганизмы</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Грамотрицательные аэробные микроорганизмы</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> [†]
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> [*]
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> [*]
<i>Shigella spp.</i> [*]

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаэробные микроорганизмы

Mobiluncus

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis(\$)

*Staphylococcus spp.** (2)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia^{+ *}

Campylobacter spp.^{+ *}

Citrobacter freundii^{*}

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae^{*}

Escherichia coli^{*}

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae^{*}

Morganella morganii^{*}

Neisseria gonorrhoeae^{*}

Proteus mirabilis^{*}

Proteus vulgaris^{*}

Providencia spp.

Pseudomonas aeruginosa^{*}

Pseudomonas fluorescens

Serratia marcescens^{*1}

Анаэробные микроорганизмы

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acne

Микроорганизмы, изначально резистентные к ципрофлоксацину

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Stenotrophomonas maltophilic

Анаэробные микроорганизмы

За исключением отмеченных выше

Другие микроорганизмы

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealitycur

* Клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных изолятов по утвержденным клиническим показаниями.

+ Показатель резистентности $\geq 50\%$ в одной или больше стран ЕС.

($\$$) Естественная средняя чувствительность при отсутствии приобретенного механизма резистентности.

(1) Были проведены исследования на экспериментальных животных инфицированием спорами *Bacillus anthracis* воздушно-капельным путем; эти исследования доказывают, что прием антибиотиков сразу после контакта с патогеном помогает избежать заболевания, если удастся достичь уменьшения количества спор ниже инфицирующей дозы. Рекомендации по применению ципрофлоксацина базируются преимущественно на данных чувствительности *in vitro* у животных вместе с ограниченными данными, полученными у людей.

Лечение длительностью 2 месяца пероральной формой ципрофлоксацина в дозе 500 мг 2 раза в сутки считается эффективным для предупреждения инфицирования сибирской язвой у взрослых. Врач должен обратиться к национальным и/или международным протоколам лечения сибирской язвы.

(2) Метициллин-резистентный *S. aureus* очень часто является одновременно резистентным и к фторхинолонам. Показатель резистентности к метициллину среди всех видов стафилококка составляет около 20-50% и является обычно высоким у больничных изолятов.

Фармакокинетика.

Абсорбция

После перорального применения таблеток ципрофлоксацина в дозе 250 или 500 мг, ципрофлоксацин быстро и полностью всасывается, преимущественно из верхнего отдела тонкого кишечника.

Максимальные концентрации в плазме крови достигается через 1-2 ч.

Абсолютная биодоступность препарата составляет 70-80 %.

Распределение

Процент связывания ципрофлоксацина с белками плазмы крови незначительное (20-30%), а вещество находится в плазме крови преимущественно в деионизированной форме. Ципрофлоксацин может свободно диффундировать во внесосудистое пространство. Значительный объем распределения в состоянии устойчивого равновесия, который достигает 2–3 л/кг массы тела, доказывает, что ципрофлоксацин проникает в ткани в концентрациях, которые могут во много раз превышать уровень препарата в плазме крови.

Ципрофлоксацин достигает высоких концентраций в разных тканях, например, в легких (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, образцы биопсии), синусах, воспаленных поврежденных тканях, и в тканях мочевыделительного тракта, половых органах (моча, простата, эндометрий).

Метаболизм

Были зафиксированы небольшие концентрации следующих четырех метаболитов: диетилципрофлоксацин (M₁), сульфоципрофлоксацин (M₂), оксоципрофлоксацин (M₃) и формилципрофлоксацин (M₄). Метаболиты демонстрируют *in vitro* антимикробную активность, но ниже, чем исходное соединение.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2.

Выведение

Ципрофлоксацин выделяется преимущественно в неизменном виде как почками, так и через кишечник. Период полувыведения из плазмы крови лиц с нормальной почечной функцией – приблизительно 4-7 часов.

Выведение ципрофлоксацина (% дозы) при пероральном приеме
--

Название	Пути выведения	
	С мочой	С фекалиями
Ципрофлоксацин	44,7	25
Метаболиты (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Почечный клиренс составляет 180-300 мл/кг/ч, а общий клиренс – 480-600 мл/кг/ч. Ципрофлоксацин подлежит клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При серьезном нарушении почечной функции период полувыведения ципрофлоксацина составляет до 12 ч.

Внепочечный клиренс ципрофлоксацина объясняется в первую очередь трансинтестинальной секрецией и метаболизмом. 1 % дозы выделяется через желчные пути. Ципрофлоксацин в высоких концентрациях присутствует в желчи.

Дети.

Фармакокинетические данные относительно применения у детей ограничены. Не наблюдалось возрастной зависимости C_{max} и показателя AUC. После многократного применения препарата (10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки) повышения C_{max} и AUC не наблюдалось. Значения находятся в пределах нормы, которые были зафиксированы у взрослых при терапевтической дозе. Исходя из группы пациентов и фармакокинетического анализа педиатрических больных с различными инфекциями, прогнозируемый средний период полувыведения у детей составляет примерно 4–5 ч.

Клинические характеристики.

Показания.

Ципрофлоксацин показан для лечения нижеозначенных инфекций (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»). Перед началом терапии следует обратить особое внимание на всю доступную информацию относительно резистентности к ципрофлоксацину. Следует принять во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

Взрослые

- Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями: - обострение хронического обструктивного заболевания легких;
- бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе или при бронхоэктазах;
- пневмония.
- Хронический гнойный отит среднего уха.
- Обострение хронического синусита, особенно если он вызван грамотрицательными бактериями.
- Инфекции мочевого тракта.
- Гонококковый уретрит и цервицит.
- Орхоэпидидимит, в частности вызванный *Neisseria gonorrhoeae*.
- Воспалительные заболевания органов малого таза, в частности вызванные *Neisseria gonorrhoeae*.

При вышеуказанных инфекциях полового тракта, когда известно или есть подозрения на *Neisseria gonorrhoeae* как возбудителя, особенно важно получить локальную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтвердить чувствительность на основе лабораторных анализов.

- Инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественников).
- Интраабдоминальные инфекции.
- Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями.
- Тяжелое течение отита внешнего уха.
- Инфекции костей и суставов.
- Лечение инфекций у пациентов с нейтропенией.
- Профилактика инфекций у пациентов с нейтропенией.
- Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*
- Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Дети

- Бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*).
- Усложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.
- Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно также применять для лечения тяжелых инфекций у детей, когда врач считает это необходимым. Лечение должен начинать лишь врач, который имеет опыт лечения кистозного фиброза и/или тяжелых инфекций у детей (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Противопоказания.

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к какому-либо вспомогательному компоненту препарата, а также к другим препаратам группы фторхинолонов.

Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние других средств на ципрофлоксацин.

Формирование хелатного комплекса.

При одновременном применении ципрофлоксацина (перорально) и лекарственных средств, содержащих многовалентные катионы, минеральных добавок (например, кальция, магния, алюминия, железа), фосфатосвязывающих полимеров (например, севеламер), сукральфат или антацидов, а также препаратов с большой буферной емкостью (таких, как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, абсорбция ципрофлоксацина снижается. В связи с этим ципрофлоксацин следует принимать или за 1-2 часа до или, по крайней мере, через 4 часа после приема этих препаратов.

Данное ограничение не касается антацидов, принадлежащих к классу блокаторов

H₂-рецепторов.

Пищевые и молочные продукты.

Кальций в составе пищевых продуктов незначительно влияет на абсорбцию. Однако следует избегать одновременного приема ципрофлоксацина и молочных или обогащенных минералами продуктов (таких как молоко, йогурт, апельсиновый сок с повышенным содержанием кальция), так как абсорбция ципрофлоксацина может снижаться.

Пробенецид.

Пробенецид влияет на почечную секрецию цiproфлоксацина. Одновременное применение лекарственных средств, содержащих пробенецид, и цiproфлоксацина приводит к повышению концентрации цiproфлоксацина в сыворотке крови.

Влияние цiproфлоксацина на другие лекарственные средства.

Тизанидин.

Тизанидин нельзя назначать одновременно с цiproфлоксацином (см. раздел «Противопоказания»).

Метотрексат.

При одновременном назначении цiproфлоксацина возможно замедление тубулярной транспортировки (почечный метаболизм) метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность возникновения побочных токсических реакций, вызванных метотрексатом. Одновременное назначение не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

Теofilлин.

Одновременное применение цiproфлоксацина и лекарственных средств, содержащих теofilлин, может привести к нежелательному повышению концентрации теofilлина в сыворотке крови, что, в свою очередь, может привести к развитию побочных реакций. В редких случаях побочные реакции могут угрожать жизни или иметь летальный исход. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, следует контролировать концентрацию теofilлина в сыворотке крови и адекватно снижать его дозу (см. «Особенности применения»).

Другие производные ксантина.

После одновременного применения цiproфлоксацина и средств, содержащих кофеин или пентоксифиллин (окспентифиллин), сообщалось о повышении концентрации этих ксантинов в сыворотке крови.

Фенитоин.

Одновременное применение цiproфлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточных концентраций фенитоина, поэтому рекомендуется мониторинг уровня препарата.

Антагонисты витамина К.

При одновременном применении цiproфлоксацина и антагонистов витамина К может усиливаться их антикоагулянтное действие. Сообщалось о повышении активности пероральных антикоагулянтов у пациентов, получавших антибактериальные препараты, в частности фторхинолоны. Степень риска может варьироваться в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния больного, поэтому точно оценить влияние цiproфлоксацина на повышение значения международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Следует проводить регулярный контроль МНО во время и сразу после одновременного введения цiproфлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона).

Ропинирол.

Одновременное применение ропинирола с цiproфлоксацином, ингибитором изоэнзима CYP450 1A2 умеренного действия, приводит к повышению AUC и C_{max} ропинирола на 60 % и 84 % соответственно. Мониторинг побочных эффектов ропинирола и соответствующее корректирование дозы рекомендуются проводить во время и сразу после одновременного применения с цiproфлоксацином (см. «Особенности применения»).

Клозапин.

После одновременного применения 250 мг цiproфлоксацина с клозапином в течение 7 дней сывороточные концентрации клозапина и N-десметилклозапина были повышены на 29 % и 31 % соответственно. Клинический надзор и соответствующую коррекцию дозы клозапина рекомендуется проводить во время и сразу после одновременного применения с цiproфлоксацином (см. «Особенности применения»).

Препараты, удлиняющие интервал QT.

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует назначать с осторожностью пациентам, получающим препараты, удлиняющие интервал QT (например, антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики) (см. раздел «Особенности применения»).

Метоклопрамид.

Метоклопрамид ускоряет всасывание ципрофлоксацина, в результате чего достижение максимальной концентрации в плазме происходит быстрее. Не отмечено влияния на биодоступность ципрофлоксацина.

Омепразол.

Одновременное применение ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих омепразол, приводит к незначительному снижению C_{max} и AUC ципрофлоксацина.

Лидокаин.

Было замечено, что у здоровых лиц одновременное применение ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, и лекарственных средств, содержащих лидокаин, снижает клиренс внутривенного лидокаина на 22 %. Несмотря на нормальную переносимость лечения лидокаином, возможно взаимодействие с ципрофлоксацином, что ассоциируется с побочными реакциями и может развиваться при одновременном применении указанных препаратов.

Силденафил.

C_{max} и AUC силденафила увеличились примерно в 2 раза у здоровых добровольцев после перорального применения 50 мг силденафила и сопутствующего назначения 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном назначении препарата ципрофлоксацина с силденафилом и учитывать соотношение риск/польза.

Пероральные сахароснижающие средства.

При одновременном назначении ципрофлоксацина и пероральных противодиабетических лекарственных средств, особенно группы сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), сообщалось о гипогликемии, связанной, вероятно, с потенцированием ципрофлоксацином действия пероральных противодиабетических средств (см. раздел «Побочные реакции»).

Дулоксетин.

Одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может привести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно ожидать подобных эффектов при одновременном применении указанных препаратов (см. раздел «Особенности применения»).

Нестероидные противовоспалительные средства.

Исследования на животных показали, что комбинация очень высоких доз хинолонов (ингибиторов гиразы) и определенных НПВС (за исключением ацетилсалициловой кислоты) может провоцировать судороги.

Циклоспорин.

Было определено транзиторное повышение креатинина плазмы крови при одновременном назначении ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих циклоспорин. Поэтому необходим регулярный (2 раза в неделю) контроль концентрации креатинина плазмы крови у этих пациентов.

Особенности применения.

Тяжелые инфекции и/или смешанные инфекции, вызванные грамположительными или анаэробными бактериями.

Ципрофлоксацин не применять как монотерапию для лечения тяжелых инфекций и инфекций, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями.

Для лечения тяжелых инфекций, инфекций, вызванных стафилококками или анаэробными бактериями, цiproфлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Стрептококковые инфекции (включая *Streptococcus pneumoniae*)

Цiproфлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковых инфекций из-за недостаточной эффективности.

Инфекции мочевого тракта

Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза могут быть вызваны фторхинолонрезистентными *Neisseria gonorrhoeae*.

Цiproфлоксацин необходимо назначать одновременно с другими соответствующими антибактериальными препаратами, за исключением клинических ситуаций, когда исключено наличие цiproфлоксацин- резистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*. Если через 3 дня не наступает клиническое улучшение, терапию следует пересмотреть.

Интраабдоминальные инфекции

Данные об эффективности цiproфлоксацина при лечении постоперационных интра-абдоминальных инфекций ограниченные.

Диарея путешественников

При выборе препарата следует принять во внимание информацию о резистентности к цiproфлоксацину соответствующих микроорганизмов в странах, которые были посещены.

Инфекции костей и суставов

Цiproфлоксацин следует применять в комбинации с другими антимикробными средствами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы

Применение у людей основывается на данных определения чувствительности *in vitro*, опытов на животных и на ограниченных данных, полученных во время применения у человека. Врач должен действовать в соответствии с национальными и/или международными протоколами лечения сибирской язвы.

Антибиотикоассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*

Известно о случаях антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* которая может варьировать по тяжести от легкой диареи до летального колита, при применении практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и при применении цiproфлоксацина. Лечение антибактериальными препаратами вызывает изменение нормальной флоры толстой кишки, что, в свою очередь, приводит к избыточному росту *Clostridium Difficile*

Clostridium difficile производит токсины А и В, которые содействуют развитию антибиотикоассоциированной диареи. *Clostridium difficile* производит большое количество токсина, вызывает повышение заболеваемости и летальности из-за возможной стойкости возбудителя к антимикробной терапии и необходимости проведения колэктомии. Нужно помнить о возможности возникновения антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Необходим тщательный сбор медикаментозного анамнеза, поскольку возможно развитие антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* в течение 2-х месяцев после назначения антибактериальных препаратов. Если диагноз антибиотикоассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile* рассматривается или уже подтвержден, применение антибиотиков, которые не действуют на *Clostridium difficile* возможно, необходимо будет прекратить. В зависимости от клинических данных необходимо проводить коррекцию водно-электролитного баланса, рассмотреть необходимость дополнительного введения белковых препаратов, применить антибактериальные препараты, к которым чувствителен *Clostridium difficile*. Также может возникнуть необходимость хирургического вмешательства.

Дети

Применение ципрофлоксацина детям нужно проводить согласно действующим официальным рекомендациям. Лечение ципрофлоксацином проводит только врач с опытом ведения детей, больных кистозным фиброзом и/или тяжелыми инфекциями. Ципрофлоксацин вызывал артропатию опорных суставов у незрелых животных. Лечение ципрофлоксацином детей следует начинать только после тщательной оценки соотношения польза/риск из-за возможного риска развития побочных реакций, связанных с суставами и/или окружающими тканями.

Бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе

В клинических испытаниях были включены дети в возрасте от 5-17 лет. Более ограниченный опыт лечения детей в возрасте с 1 до 5 лет.

Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит

Следует рассмотреть возможность лечения инфекций мочевого тракта ципрофлоксацином, когда другое лечение невозможно. Лечение должно основываться на результатах микробиологического исследования.

По данным клинических исследований оценивали применение ципрофлоксацина у детей в возрасте от 1-17 лет.

Другие специфические тяжелые инфекции

Применение ципрофлоксацина может быть оправдано результатами микробиологического исследования в случае других инфекций согласно официальным рекомендациям или после тщательной оценки пользы-риска, когда другое лечение применить нельзя, или, когда общепринятое лечение оказалось неэффективным.

Применение ципрофлоксацина в случае специфических тяжелых инфекций, кроме упомянутых выше, не оценивалось в ходе клинических испытаний, а клинический опыт ограничен. Следовательно, к лечению пациентов с такими инфекциями рекомендуется подходить с осторожностью.

Повышенная чувствительность к препарату.

В некоторых случаях гиперчувствительность и аллергические реакции могут наблюдаться уже после первого приема ципрофлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»), о чем следует немедленно сообщить врачу.

В единичных случаях анафилактические/анафилактоидные реакции могут прогрессировать к состоянию шока, который угрожает жизни пациента. В некоторых случаях они наблюдаются уже после первого приема ципрофлоксацина. В таком случае прием ципрофлоксацина необходимо прекратить и немедленно провести медикаментозное лечение (лечение анафилактического шока).

Скелетно-мышечная система.

В целом ципрофлоксацин нельзя применять пациентам с заболеваниями сухожилий/ расстройств, связанными с применением хинолонов в анамнезе. Несмотря на это, в редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения польза/риск этим пациентам можно назначать ципрофлоксацин для лечения отдельных тяжелых инфекционных процессов, а именно в случае неэффективности стандартной терапии или бактериальной резистентности, когда результаты микробиологических исследований оправдывают применение ципрофлоксацина.

При применении ципрофлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (особенно ахиллового сухожилия), иногда двусторонний, в первые 48 часов лечения. Риск тендинопатии может быть повышенным у пожилых пациентов или у пациентов, которые одновременно принимают кортикостероиды (см. раздел «Побочные реакции»). При возникновении любых признаков тендинита (таких как болезненный отек, воспаление)

применение ципрофлоксацина следует прекратить. Необходимо обеспечить покой пораженной конечности. Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис (см. раздел «Побочные реакции»).

Фоточувствительность.

Доказано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, которые принимают ципрофлоксацин, рекомендуется во время лечения избегать прямого солнечного света или УФ-излучения (см. раздел «Побочные реакции»).

Центральная нервная система.

Хинолоны вызывают судороги или снижают порог судорожной готовности. Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с расстройствами ЦНС, которые могут испытывать слабость к возникновению судорог. При возникновении судорог прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочные реакции»). Даже после первого приема ципрофлоксацина могут возникнуть психотические реакции. В редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать к суицидальным мыслям и поступкам, таких как самоубийство или его попытка. В этих случаях прием ципрофлоксацина следует прекратить и принять меры, необходимые в данной клинической ситуации.

У пациентов, которые принимали ципрофлоксацин, сообщалось о случаях полинейропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость, отдельно или в комбинации). Прием ципрофлоксацина следует прекратить пациентам, которые имеют симптомы нейропатии, в частности боль, жжение, ощущение пощипывания, онемения и/или слабость, с целью предупреждения развития необратимых состояний (см. раздел «Побочные реакции»).

Сердечные расстройства.

Применение ципрофлоксацина связывают со случаями удлинения интервала QT (см. раздел «Побочные реакции»). Поскольку женщины в сравнении с мужчинами, как правило, имеют более длительный интервал QTс, они могут быть более чувствительны к лекарственным средствам, которые приводят к удлинению интервала QTс.

Пациенты пожилого возраста могут также быть более чувствительны к эффекту лекарственных средств на длительность интервала QT. Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении ципрофлоксацина и лекарственных средств, которые могут приводить к удлинению интервала QT (таких как класс IA и III антиаритмических средств, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT или развитию двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии (например врожденный синдром удлиненного QT, некорригированные электролитные нарушения, такие как гипокалиемия или гипомагниемия и сердечные заболевания, в частности сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или брадикардия).

Желудочно-кишечный тракт.

В случае возникновения в течение или после лечения тяжелой и стойкой диареи (даже через несколько недель после лечения) об этом следует сообщить врачу, поскольку этот симптом может маскировать тяжелое желудочно-кишечное заболевание (например, псевдомембранозный колит, который может иметь летальный исход), которое требует немедленного лечения (см. раздел «Побочные реакции»). В таких случаях прием ципрофлоксацина необходимо прекратить и начать применение соответствующей терапии (например, ванкомицин, 4 x 250 мг/день перорально). Лекарственные средства, которые подавляют перистальтику, противопоказаны.

Почки и мочевыделительная система.

Сообщалось о кристалурии, связанной с применением ципрофлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»). Пациенты, которые принимают ципрофлоксацин, должны получать достаточное количество жидкости. Следует избегать избыточной щелочности мочи.

Гепатобилиарная система.

При приеме ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности с угрозой жизни пациента (см. раздел «Побочные реакции»). В случае появления каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженность передней брюшной стенки), лечение следует прекратить. Также может определяться временное увеличение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, развитие холестатической желтухи, особенно у пациентов с предыдущим повреждением печени, получавших ципрофлоксацин (см. раздел «Побочные реакции»).

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

При приеме ципрофлоксацина сообщалось о гемолитических реакциях у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует избегать применения ципрофлоксацина этим пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. В таком случае следует наблюдать за возможным появлением гемолиза.

Резистентность.

Во время или после курса лечения ципрофлоксацином резистентные бактерии могут быть выделены, с или без клинически определяемой суперинфекции. Может существовать определенный риск выделения ципрофлоксацин-резистентных бактерий во время длительных курсов лечения и при лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450.

Ципрофлоксацин умеренно угнетает CYP450 1A2 и поэтому может вызвать повышение сывороточной концентрации одновременно назначенных веществ, которые также метаболизируются этим ферментом (например, теофиллина, метилксантинов, кофеина, дулоксетина, клозапина, оланзапина, ропинирола, тизанидина). Одновременное назначение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Повышение концентраций в плазме ассоциируется со специфическими для лекарственных средств побочными реакциями, определяется угнетением их метаболического клиренса ципрофлоксацина. То есть за пациентами, которые принимают эти вещества одновременно с ципрофлоксацином, следует внимательно наблюдать в связи с возможным возникновением клинических признаков передозировки. Также может возникнуть необходимость определения сывороточных концентраций (например, теофиллина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Метотрексат.

Одновременное назначение ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на результаты лабораторных анализов.

Ципрофлоксацин *in vitro* может влиять на результаты посева на *Mycobacterium spp.* путем подавления роста культуры микобактерий, что может привести к ложноотрицательным результатам анализа посева у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Данные относительно применения ципрофлоксацина беременным демонстрируют отсутствие развития мальформаций или фето/неонатальной токсичности. Опыты на животных не указывают на прямое или не прямое токсичное влияние на репродуктивную функцию. У молодых животных и

животных, которые были подвергнуты воздействию хинолонов к рождению, наблюдалось влияние на незрелую хрящевую ткань, поэтому нельзя исключить вероятность того, что препарат может быть вредным для суставных хрящей новорожденных/плода. Поэтому в период беременности ради предосторожности лучше избегать прием ципрофлоксацина.

Период кормления грудью.

Ципрофлоксацин проникает в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей у новорожденных ципрофлоксацин не следует применять в период кормления грудью.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Фторхинолоны, к которым относится ципрофлоксацин, могут влиять на способность пациента управлять автомобилем и работать с механизмами из-за реакции со стороны ЦНС (см. раздел «Побочные реакции»). Поэтому способность управлять автотранспортом и работать с механизмами может быть нарушена.

Способ применения и дозы.

Доза определяется согласно показаниям, тяжести и места инфекции, чувствительности организма (организмов) - возбудителя (возбудителей) к ципрофлоксацину, почечной функции пациента, а у детей - согласно массе тела. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, особенностей клинической картины и типа возбудителя.

Лечение инфекций, вызванных определенными бактериями (например, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), может требовать применения более высоких доз ципрофлоксацина и одновременного назначения других необходимых антибактериальных препаратов. Лечение некоторых инфекций (например, воспалительных заболеваний органов малого таза, интра-абдоминальных инфекций, инфекций у пациентов с нейтропенией, инфекций костей и суставов) может требовать одновременного назначения других необходимых антибактериальных препаратов в зависимости от вида обнаруженного патогена.

Взрослые

Показания		Суточная доза, мг	Общая длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Инфекции нижних дыхательных путей		От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
	Хронический гнойный отит среднего уха	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
	Тяжелый ход отита внешнего уха	750 мг 2 раза в сутки	От 28 дней до 3 месяцев
Инфекции мочевого тракта	Неосложненный цистит	От 250 мг 2 раза в сутки до 500 мг 2 раза в сутки	3 дня
	Женщинам перед менопаузой можно применять одноразовую дозу 500 мг		
	Осложненный цистит, Неосложненный пиелонефрит	500 мг 2 раза в сутки	7 дней
	Осложненный пиелонефрит	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Не менее 10 дней, при некоторых особенных клинических случаях (таких как абсцессы) лечение можно продолжить более 21 дня
	Простатит	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 2 до 4 недель (острый) и от 4 до 6 недель (хронический)
Инфекции половых органов	Гонококковый уретрит и цервицит	Одноразовая доза 500 мг	1 день (одноразовая доза)
	Орхоепидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Не менее 14 дней
Инфекции желудочно-кишечного тракта и интра-абдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальным патогеном, в частности <i>Shigella spp.</i> , кроме <i>Shigella dysenteriae</i> тип 1, и тяжелая диарея путешественников как эмпирическое лечение	500 мг 2 раза в сутки	1 день

Показания	Суточная доза, мг	Общая длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг 2 раза в сутки	5 дней
Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг 2 раза в сутки	3 дня
Тифоидная лихорадка	500 мг 2 раза в сутки	7 дней
Интраабдоминальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 5 до 14 дней
Инфекции кожи и мягких тканей	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 7 до 14 дней
Инфекции костей и суставов	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Максимально 3 месяца
Лечение или профилактика инфекций у пациентов с нейтропенией. Ципрофлоксацин необходимо применять одновременно с соответствующими антибактериальными препаратами согласно официальным рекомендациям	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Терапию следует продолжать на протяжении всего периода нейтропении
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	Одноразовая доза 500 мг	1 день (одноразовая доза)
Профилактика после контакта и радикальное лечение легочной формы сибирской язвы у лиц, которые могут получать лечение пероральным путем, если это является клинически необходимым. Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта	500 мг 2 раза в сутки	60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i>

Дети

Показания	Суточная доза, мг	Общая длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Кистозный фиброз	20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной дозе 750 мг	От 10 до 14 дней

Показания	Суточная доза, мг	Общая длительность лечения (может включать начальное парентеральное применение ципрофлоксацина)
Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит	От 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной дозе 750 мг	От 10 до 21 дней
Другие тяжелые инфекции	20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки, при максимуме 750 мг на дозу	В зависимости от типа инфекции

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста должны получать дозу, избранную согласно тяжести инфекции и клиренса креатинина пациента.

Почечная и печеночная недостаточность

Рекомендованы начальные и поддерживающие дозы пациентам с нарушенной почечной функцией:

Клиренс креатинина [мл/хв /1,73 м ²]	Креатинин сыворотки крови [мкмоль/л]	Пероральная доза [мг]
> 60	< 124	См. обычное дозирование
30- 60	124-168	250- 500 мг каждые 12 часов
< 30	>169	250- 500 мг каждые 24 часов
Пациенты на гемодиализе	>169	250- 500 мг каждые 24 часов (после диализа)
Пациенты на перитонеальном диализе	>169	250- 500 мг каждые 24 часов

Пациентам с печеночной недостаточностью нет необходимости изменений дозирования ципрофлоксацина.

Исследований относительно дозирования ципрофлоксацина детям с нарушенной почечной и/или печеночной функциями не проводилось.

Способ применения

Таблетки следует глотать, не разжевывая, запивая необходимым количеством жидкости, независимо от приема пищи. При приеме натощак действующее вещество всасывается быстрее. Таблетки ципрофлоксацина нельзя принимать вместе с молочными продуктами (например, с молоком, йогуртом) или фруктовыми напитками с добавлением минералов (например, с апельсиновым соком, обогащенным кальцием) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В тяжелых случаях или если пациент неспособен принимать таблетки (в частности при энтеральном питании) рекомендуется начинать терапию внутривенным введением ципрофлоксацина, пока не будет возможным переход на пероральный прием.

Дети.

Применение ципрофлоксацина детям нужно проводить согласно действующим официальным рекомендациям. Лечение ципрофлоксацином должен проводить лишь врач с опытом ведения детей, больных, кистозным фиброзом и/или тяжелыми инфекциями.

Ципрофлоксацин вызывал артропатию опорных суставов у молодых животных.

Лечение ципрофлоксацином детей нужно начинать только после тщательной оценки соотношения польза/риск из-за возможного риска развития побочных реакций, связанных с суставами и/или окружающими тканями.

Передозировка.

Сообщалось, что передозировка в результате приема 12 г препарата приводила к симптомам умеренной токсичности. Острая передозировка в дозе 16 г приводила к развитию острой почечной недостаточности.

Симптомы передозировки включали головокружение, тремор, головную боль, повышенную утомляемость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, абдоминальный дискомфорт, почечную и печеночную недостаточность, а также кристалурию и гематурию. Сообщалось также об обратимой почечной токсичности.

Кроме обычных неотложных мероприятий, которые проводятся при передозировке, рекомендован мониторинг функции почек, в частности определение рН мочи и при необходимости- повышение ее кислотности для предупреждения явлений кристалурии. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости. С помощью гемодиализа или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина

(< 10 %).

Побочные реакции.

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях на препарат как тошнота и диарея. Данные о побочных реакциях на ципрофлоксацин приведены ниже.

Инфекции и инвазии: грибковые суперинфекции, антибиотикоассоциированный колит (очень редко – с возможным летальным исходом) (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: эозинофилия, лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (опасная для жизни), подавление функции костного мозга (опасное для жизни).

Со стороны метаболизма и питания: анорексия, гипергликемия.

Психические расстройства: психомоторное возбуждение/тревожность, спутанность сознания и дезориентация, тревожность, патологические сновидения, депрессия, галлюцинации, психотические реакции (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушение вкуса, парестезии, дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (см. раздел «Особенности применения»), мигрень, нарушения координации, нарушение походки, нарушение обоняния, внутричерепная гипертензия, периферическая невропатия и полиневропатия (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны органов зрения: нарушение зрения, нарушение цветовосприятия.

Со стороны органов слуха и лабиринта: звон в ушах, потеря слуха/нарушения слуха.

Патология сердца: тахикардия, желудочковая аритмия, удлинение интервала QT, тахикардия типа пируэт (torsades de pointes) *.

Сосудистые расстройства: вазодилатация, артериальная гипотензия, синкопальное состояние, васкулит.

Со стороны органов дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства: диспноэ (включая астматические состояния).

Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, диарея, рвота, боль в области желудка и кишечника, абдоминальная боль, диспептические расстройства, метеоризм, панкреатит.

Патология гепатобилиарной системы: повышение уровней трансаминаз и билирубина, нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит, некроз печени (очень редко прогрессирующий к печеночной недостаточности, которая угрожает жизни) (см. раздел «Особенности применения»).

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: сыпь, зуд, крапивница, реакции фотосенсибилизации (см. раздел «Особенности применения»), петехии, мультиформная эритема, узелковая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (с потенциальной угрозой жизни), токсический эпидермальный некролиз (с потенциальной угрозой жизни).

Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечно-скелетная боль (например, боль в конечностях, поясничной области, грудной клетке), артралгии, миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса и судороги мышц, мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилия (преимущественно ахиллового) (см. раздел «Особенности применения»), обострение симптомов миастении гравис (см. раздел «Особенности применения»).

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нарушения функции почек, почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия (см. раздел «Особенности применения»), тубулоинтерстициальный нефрит.

Нарушения общего состояния и реакции в месте введения: астения, лихорадка, отеки, повышенная потливость (гипергидроз).

Лабораторные показатели: повышение активности щелочной фосфатазы крови, отклонение от нормы уровня протромбина, повышение активности амилазы.

*Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов с дополнительными факторами риска пролонгации интервала QT (см. раздел «Особенности применения»).

Применение детям

У детей артропатия наблюдается чаще (см. раздел «Особенности применения»).

Также были зарегистрированы такие побочные реакции на препарат как аллергический отек, снижение аппетита и количества еды, которая употребляется, гипогликемия, нарушение поведения, суицидальные мысли, попытка самоубийства, гиперестезия, волдыри, острый генерализованный экзантематозный пустулез, недомогание, нарушение походки, увеличения международного нормализованного отношения (МНО), у пациентов, которые принимают антагонисты витамина К, временное нарушение функции печени, боль, ощущение сердцебиения, трепетание предсердий, желудочковые эктопии, артериальная гипертензия, стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердца, тромбоз сосудов головного мозга, флебит, бессонница, маниакальная реакция, атаксия, летаргия, сонливость, слабость, недомогание, фобия, деперсонализация, болезненность слизистой оболочки полости рта, кандидоз слизистой оболочки полости рта, дисфагия, перфорация кишечника, желудочно-кишечные кровотечения, лимфаденопатия, увеличение уровня липазы, суставные нарушения, обострения подагры, нефрит, полиурия, нарушение мочеиспускания, уретральное кровотечение, вагинит, ацидоз, боль в грудных железах, носовое кровотечение, отек легких или гортани, икота, кровохарканье, бронхоспазм, легочная эмболия, фототоксичные реакции, приливы, озноб, отек лица, шеи, губ, конъюнктивы, рук; кожный кандидоз, гиперпигментация, потливость, снижение остроты зрения, двоение в глазах, боль в глазах, ахроматопсия.

Также были зарегистрированы такие побочные реакции на ципрофлоксацин: агитация, эксфолиативный дерматит, эритема, гиперестезия, гипертензия, метгемоглобинемия, увеличение международного нормализованного отношения, у пациентов, которые принимают антагонисты витамина К, кандидоз (оральный, желудочно-кишечный, влагалищный), миастения, нистагм, полинейропатия, гиперкалиемия, изменения протромбинового времени, психоз;

увеличение уровня триглицеридов, гаммаглутамилтрансферазы крови, мочевой кислоты; уменьшение уровня гемоглобина; геморрагический диатез, увеличение уровня моноцитов, лейкоцитоз, цилиндрурия.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке картонной.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

Алкалоид АД-Скопье.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Бульвар Александра Македонского, 12, Скопье, 1000, Республика Македония.