

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ЦИФРАН ОД (CIFRAN OD)

Склад:

діюча речовина: цiproфлохасин;

1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить цiproфлоксацину 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію альгінат, гіпромелоза, натрію гідрокарбонат, кросповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк;

опадрай білий: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (E 171); макрогол 400;

чорнило: шелак, заліза оксид чорний (E 172), пропіленгліколь.

Лікарська форма.

Таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТС J01M A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до цiproфлоксацину.

Інфекції дихальних шляхів: цiproфлоксацин можна рекомендувати для лікування пневмоній, спричинених *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* стафілококами.

Інфекції середнього вуха (середній отит) та придаткових пазух носа (синусит), особливо інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, або стафілококами.

Інфекції очей.

Інфекції нирок та/або сечовивідних шляхів.

Інфекції статевих органів, включаючи аднексит, гонорею та простатит.

Інфекції органів черевної порожнини (наприклад, інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, перитоніт).

Інфекції шкіри та м'яких тканин.

Інфекції кісток та суглобів.

Сепсис.

Інфекції або високий ризик інфекцій (профілактика) у хворих з ослабленою імунною системою (у тому числі під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії).

Вибіркова деконтамінація кишечника під час лікування імунодепресантами.

Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*.

Діти.

Цiproфлоксацин можна бути призначати дітям тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин. Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилося тільки за зазначеними нижче показаннями. Клінічний досвід застосування цiproфлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Цiproфлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli* (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 5 до 17 років).

Інгаляційна форма сибірської виразки у дорослих та дітей.

Зниження ризику виникнення або прогресування сибірської виразки після аерогенного контакту з *Bacillus anthracis*.

Протипоказання.

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

Однотимчасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість, дрімота), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину в плазмі крові.

Спосіб застосування та дози.

Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Режим дозування

Якщо не призначено інше, рекомендуються добові дози, зазначені у таблиці нижче.

Для дорослих

Інфекція	Тяжкість	Доза препарату
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів	Гострі неускладнені	500 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	500 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит, простатит)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції дихальних шляхів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
Інфекції шкіри і м'яких тканин	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції кісток та суглобів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на день
Інфекції органів черевної порожнини; бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт	Ускладнені	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі /тяжкі	1000 мг 1 раз на день
	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на день

Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів

Діти

Для дітей у разі неможливості застосування даної лікарської форми застосовують інші лікарські форми з відповідним дозуванням

Ускладнення муковісцидозу

Наявні клінічні і фармакокінетичні дані свідчать на користь застосування ципрофлоксацину для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей та підлітків з муковісцидозом легень (вік пацієнтів від 5 до 17 років), для лікування ускладнень муковісцидозу легень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* (досвід застосування тільки дітям віком від 5 до 17 років), у дозі 20 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально один раз на добу (максимальна добова доза - 1500 мг ципрофлоксацину).

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів та пієлонефриті доза становить 20 мг ципрофлоксацину /кг маси тіла перорально один раз на добу, але не більше максимальної дози 750 мг.

Режим дозування для пацієнтів літнього віку (> 65 років)

При лікуванні пацієнтів літнього віку слід застосовувати якомога нижчі дози ципрофлоксацину залежно від ступеня тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Режим дозування при порушенні функції нирок або печінки

Дорослі

Порушення функції нирок.

- При кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² (помірна ниркова недостатність) або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу.

- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації в плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 500 мг на добу.

Порушення функції нирок та гемодіаліз.

- При кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² (помірна ниркова недостатність) або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу.

- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації в плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 500 мг на добу.

Порушення функції нирок та хронічний перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах:

- Пероральне застосування ципрофлоксацину у формі таблеток пролонгованої дії, вкритих плівковою оболонкою, у дозі 1 таблетка 500 мг ципрофлоксацину.

Порушення функції печінки.

- Корекція дози не потрібна.

Немає досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок або печінки.

Спосіб застосування

Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини.

Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від вживання їжі.

Прийом препарату натще прискорює засвоєння активної речовини. У такому випадку таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, не слід приймати одночасно із вживанням молочних продуктів або напоїв, збагачених мінералами (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік, збагачений кальцієм). Проте кальцій, що міститься у раціоні, суттєво не впливає на всмоктування ципрофлоксацину.

При тяжкому перебігу захворювання або через інші причини (наприклад, якщо хворий отримує ентеральне харчування) коли приймати таблетки ципрофлоксацину неможливо, рекомендується перейти на ін'єкційну форму ципрофлоксацину. Після застосування ін'єкційної форми лікування можна продовжити із застосуванням таблеток ципрофлоксацину.

Тривалість лікування

Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості захворювання, клінічного перебігу хвороби та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом, принаймні, 2 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. Середня тривалість лікування становить:

1 день при гострій неускладненій гонорейі та циститі;

до 7 днів при інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини;

у хворих зі зниженим імунітетом лікування проводять протягом усього періоду нейтропенії;

при остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців;

7-14 днів при всіх інших інфекціях;

□ загальна тривалість лікування легеневої сибірської виразки (після контакту) ципрофлоксацином (внутрішньовенно або перорально) становить 60 днів.

При інфекціях, спричинених стрептококами, лікування слід продовжувати як мінімум 10 днів для уникнення ризику розвитку пізніх ускладнень.

При інфекціях, спричинених *Chlamydia*, курс лікування також повинен тривати щонайменше 10 днів.

Діти

□ Ускладнення муковісцидозу

При ускладненнях муковісцидозу легень, спричиненого *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей (віком від 5 до 17 років) тривалість лікування становить 10-14 днів.

□ Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів або пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів або пієлонефриті, спричинених *Escherichia coli* курс лікування становить 10-21 днів.

Для лікування легеневої сибірської виразки (після контакту з бактеріями), співвідношення ризик-користь доводить, що застосування ципрофлоксацину хворим дітям є доцільним.

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

кандидоз, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю).

Порушення з боку кровотворної і лімфатичної систем:

еозинofilія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечна для життя).

Порушення з боку імунної системи:

алергічні реакції, алергічний/ ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:

анорексія, гіперглікемія.

Психічні розлади:

психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції.

Порушення з боку нервової системи:

головний біль, слабкість, розлади сну, порушення смаку, парестезії, дизестезії, гіпоестезії, тремор, судоми, запаморочення, мігрень, порушення координації, порушення нюху, іперестезія внутрішньочерепна гіпертензія.

Порушення з боку органів зору:

порушення зору, порушення кольорового сприйняття.

Порушення з боку органів чуття і лабіринтні розлади:

дзвін у вухах, втрата слуху, порушення слуху.

Порушення з боку серцево-судинної системи:

тахікардія, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія.

Порушення з боку системи дихання:

диспное (включаючи астматичні стани).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту:

нудота, діарея, блювання, біль у ділянці шлунка і кишечнику, диспептичні розлади, метеоризм, панкреатит.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів:

підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний), некроз печінки (дуже рідко прогресуючий до печінкової недостатності, що загрожує життю).

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини:

висипання, свербіж, кропив'янка, реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирців, петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю).

Розлади з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:

артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тонуусу і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розрив сухожилля (переважно ахіллового), загострення симптомів міастенії.

Розлади з боку сечовидільної системи:

порушення функції нирок, ниркова недостатність, гематурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит.

Розлади з боку організму в цілому:

неспецифічний больовий синдром, загальне нездужання, слабкість, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз), порушення ходи.

Відхилення лабораторних показників:

підвищення рівня печінкових ферментів (ALT, AST, лужна фосфатаза), порушення функції печінки, підвищення рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові, зміна показників протромбіну, підвищення рівнів амілази і ліпази.

Передозування.

Внаслідок гострого передозування при пероральному застосуванні у низці випадків відмічалась оборотна токсична дія на паренхіму нирок. Тому у випадку передозування, крім проведення звичайних заходів, рекомендується також контролювати функцію нирок та приймати антациди, що містять магній та кальцій, які знижують абсорбцію ципрофлоксацину. Лікування симптоматичне.

За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (<10 %).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Оскільки безпечність застосування ципрофлоксацину вагітним жінкам не була встановлена, і у зв'язку з тим, що дані випробувань на тваринах не дають можливості повністю виключити ймовірність пошкодження суглобових хрящів у новонароджених (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»), ципрофлоксацин не можна призначати вагітним жінкам.

Випробування на тваринах не надали жодних доказів тератогенних ефектів (мальформацій) застосування препарату.

Період годування груддю.

Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобних хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати під час годування груддю (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).

Діти.

Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli* (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 5 до 17 років).

Ципрофлоксацин можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилося тільки за зазначеними вище показаннями.

Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Для дітей дану лікарську форму (таблетки пролонгованої дії) можна застосовувати тільки за умови можливості дозування відповідно до маси тіла дитини.

Особливості застосування.

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

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

Пневмококи

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування пневмококових інфекцій через недостатню ефективність щодо бактерій групи *Streptococcus pneumoniae*.

Інфекції статевих шляхів

Інфекції статевих шляхів можуть бути спричинені резистентними до фторхінолонів ізолятами *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо підозрюється або відомо, що інфекції статевих шляхів спричинені *N. gonorrhoeae*, особливо важливо отримати інформацію про ступінь резистентності до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість до препарату на основі результатів лабораторних досліджень.

Кардіальні порушення

Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Загалом літні пацієнти можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QT (наприклад з антиаритмічними препаратами класу Ia або III), та хворим із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад з пролонгацією QT в анамнезі, некоригованою гіпокаліємією).

Діти

Як і інші лікарські засоби цієї групи, ципрофлоксацин може спричинити артропатію опорних суглобів у молодих тварин. Аналіз наявних даних з безпеки застосування ципрофлоксацину хворим віком до 18 років, більшість з яких страждали на муковісцидоз, не надав жодних доказів пошкодження хрящової тканини або суглобів, асоційованого з лікуванням. Застосування ципрофлоксацину за іншими показаннями, окрім лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей з муковісцидозом (вік пацієнтів 5 - 17 років), лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E. coli* (вік пацієнтів 1 - 17 років), і сибірської виразки після контакту не вивчалось. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого прийому ципрофлоксацину, про що слід негайно повідомити лікаря.

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

Шлунково-кишковий тракт

Про виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад псевдомембранозний коліт, з можливим летальним наслідком), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад ванкоміцину перорально 4 x 250 мг/добу). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані. Може спостерігатися тимчасове збільшення активності трансаміназ, лужної фосфатази або холестатична жовтяниця, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки.

Кістково-м'язова система

Про будь-які ознаки тендиніту (наприклад, болюча припухлість, запалення) необхідно повідомити лікаря і припинити лікування антибіотиком. При цьому слід тримати уражену кінцівку у спокої і уникати невідповідного фізичного навантаження (оскільки може підвищитися ризик розриву сухожилля).

Розрив сухожилля (переважно ахіллового) спостерігався переважно при застосуванні препарату в осіб літнього віку або на тлі попереднього лікування глюкокортикостероїдами.

Ципрофлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із патологічними процесами у сухожиллях в анамнезі, асоційованими з лікуванням хінолонами.

Нервова система

Хворі на епілепсію і пацієнти, які мають в анамнезі порушення функції центральної нервової системи (наприклад зниження судомного порогу, судоми в анамнезі, зменшення інтенсивності церебрального кровообігу, зміни у структурі головного мозку або інсульт), можуть приймати ципрофлоксацин тільки якщо очікувана користь переважає над можливим ризиком, оскільки такі хворі належать до групи ризику через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи.

Іноді побічні реакції з боку центральної нервової системи спостерігаються вже після першого прийому ципрофлоксацину. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до загрозливого життю пацієнта стану. У такому разі прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і негайно повідомити лікаря.

Шкіра і підшкірна клітковина

Було доведено, що ципрофлоксацин спричиняє виникнення реакцій фоточутливості, тому пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні уникати інтенсивного сонячного світла або ультрафіолетового опромінення. При виникненні реакцій фоточутливості (наприклад реакцій, подібних до сонячних опіків) терапію ципрофлоксацином слід припинити.

Цитохром P450

Відомо, що ципрофлоксацин є інгібітором помірної дії ферментів 1A2 цитохрому P450. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, які метаболізуються аналогічним ферментним шляхом (таких як теофілін, метилксантин, кофеїн, дулоксетин, клозапін). Збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові пов'язане з пригніченням їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином, що може спричинити специфічні побічні ефекти.

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.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні препарати класу Ia або III

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і антиаритмічних препаратів класу Ia або III, оскільки ципрофлоксацин виявляє адитивний ефект при подовженні інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

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, лантану карбонату), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (наприклад таблеток 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, у т.ч. молочні продукти

Слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію). Решта продуктів із вмістом кальцію значною мірою не впливають на всмоктування ципрофлоксацину.

Пробенецид

Пробенецид сповільнює виведення ципрофлоксацину з жовчю. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид, та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

Метоклопрамід

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину (при пероральному прийомі), що призводить до скорочення часу до досягнення максимальної концентрації препарату в плазмі крові. На біодоступність ципрофлоксацину жодного впливу не спостерігалось.

Омепразол

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і показника «площа під кривою співвідношення концентрація-час (AUC)» ципрофлоксацину.

Тизанідин

У ході клінічного дослідження за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину в плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції. Тому одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять тизанідин, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в плазмі 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 в сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомлялося про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові.

Метотрексат

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. При цьому може збільшуватися ймовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. У зв'язку з цим за пацієнтами, які одержують комбіновану терапію метотрексатом і ципрофлоксацином, слід здійснювати ретельне спостереження.

Нестероїдні протизапальні засоби

Дослідження на тваринах показали, що комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (окрім ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Циклоспорин

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та циклоспорину спостерігалось транзиторне підвищення концентрації сироваткового креатиніну. Тому таким пацієнтам необхідний частий контроль показника концентрації сироваткового креатиніну (двічі на тиждень).

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К може посилюватися антикоагулянтна дія ципрофлоксацину. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час і відразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флундіону).

Глібенкламід

В окремих випадках одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, які містять глібенкламід, може підвищити інтенсивність дії глібенкламід (гіпоглікемія).

Дулоксетин

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до підвищення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксацином, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину (див. розділ «Особливості застосування»).

Ропінірол

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до підвищення AUC і C_{max} ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час і відразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн

Дослідження за участю здорових добровольців показали, що одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн, та ципрофлоксацину, інгібітору ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до зменшення кліренсу лідокаїну, який був введений внутрішньовенно, на 22 %. Хоча лідокаїн добре переноситься, після одночасного застосування його з ципрофлоксацином може спостерігатися певна взаємодія, яка може супроводжуватися побічними реакціями.

Клозапін

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 % відповідно. Клінічний нагляд та відповідна корекція дози клозапіну рекомендується під час і відразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл

Під час досліджень за участю здорових добровольців було виявлено, що C_{max} та AUC силденафілу підвищуються приблизно вдвічі після перорального застосування 50 мг одночасно з 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід з обережністю призначати ципрофлоксацин одночасно із силденафілом та ретельно оцінювати співвідношення ризик-користь.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Механізм резистентності

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у бактеріальних топоізомеразах і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Одинарні мутації можуть скоріше призвести 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. Механізми резистентності, якими інактивуються пеніциліни, цефалоспорици, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, можуть не впливати на антибактеріальну активність ципрофлоксацину. Організми, стійкі до цих препаратів, можуть бути чутливими до ципрофлоксацину.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК), як правило, не перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) більш ніж у 2 рази.

Чутливість до ципрофлоксацину *in vitro*

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіювати залежно від місцевості і часу, тому необхідна локальна інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За 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* нижчезазначені роди та види бактерій.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

<i>Bacillus anthracis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	(метицилінчутливі ізоляти)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus spp.</i>	

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Brucella spp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pasteurella spp.</i>

<i>Francisella tularensis</i>	<i>Salmonella spp.</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Shigella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Yersinia pestis</i>

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

Chlamydia trachomatis

Chlamydia pneumoniae

Mycoplasma hominis

Mycoplasma pneumoniae.

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

Вважається, що такі мікроорганізми виявляють спадкову резистентність до ципрофлоксацину:

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентні) та *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаеробні мікроорганізми (за винятком *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*).

Дані щодо легеневої сибірської виразки

Рекомендації щодо застосування людині базуються в основному на чутливості мікроорганізмів *in vitro*, на даних досліджень на експериментальних тваринах та на обмежених даних щодо застосування людям. Ефективним вважається застосування ципрофлоксацину протягом двох місяців у дозі 500 мг для запобігання захворювання на сибірську виразку у людини. Лікар повинен проводити лікування згідно з національними та/або міжнародними консенсуальними документами про лікування сибірської виразки.

Доклінічні дані з безпеки

Ймовірність гострої токсичності після перорального застосування ципрофлоксацину можна визначити як дуже низьку. Залежно від окремих видів, LD₅₀ при внутрішньовенному введенні становила 125-290 мг/кг.

Хронічна токсичність

6-місячне дослідження переносимості

Пероральне застосування

Дози до 500 мг/кг та 30 мг/кг включно переносилися без шкоди щурами та мавпами, відповідно. Зміни в дистальних ниркових каналцях спостерігалися у деяких мавп у групі, у якій застосовувалася найвища доза (90 мг/кг).

Канцерогенність

Дослідження канцерогенності на мишах (21 місяць) і щурах (24 місяці) з дозами до 1000 мг/кг маси тіла /доба у мишей і 125 мг/кг маси тіла/доба у щурів (збільшена до 250 мг/кг маси тіла/ день після 22 тижнів) не надали жодних доказів можливого канцерогенного ефекту при будь-яких дозах.

Репродуктивна токсикологія

Дослідження фертильності на щурах

Під час застосування ципрофлоксацину не було виявлено токсичного впливу на фертильність, внутрішньоутробний і постнатальний розвиток молодих тварин, а також на фертильність покоління F1.

Дослідження ембріотоксичності

Дослідження не надали жодних доказів будь-якої ембріотоксичної або тератогенної дії ципрофлоксацину.

Перинатальний та постнатальний розвиток у щурів

Не було виявлено жодного впливу препарату на перинатальний або постнатальний розвиток тварин. На кінець періоду вирощування гістологічні дослідження не показали жодних ознак пошкодження суглобів у молодих тварин.

Мутагенність

Було проведено шість випробувань ципрофлоксацину на мутагенність *in vitro*

Хоча два із восьми досліджень *in vitro* (таких як аналіз прямої мутації клітин лімфоми мишей /Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay та Аналіз репарації ДНК первинної культури гепатоцитів щурів /Rat Hepatocyte Primary Culture DNA Repair Assay), всі системи тестування *in vivo*, які охоплюють всі відповідні кінцеві точки, дали негативні результати.

Дослідження дії на суглоби

Аналогічно іншим інгібіторам гірази, ципрофлоксацин може спричиняти пошкодження у великих, опорних суглобах молодих тварин.

Ступінь пошкодження хряща варіює залежно від віку, виду та дози; ступінь пошкодження може бути знижено шляхом зменшення вагового навантаження на суглоби. Дослідження на дорослих тваринах (щурах, собаках) не виявили жодних ознак ушкодження хряща. У ході досліджень, у молодих собак породи бігль застосування ципрофлоксацину у високих дозах (від 1,3 до 3,5 раза більшої за терапевтичну дозу) призводило до змін у суглобах після двох тижнів лікування, які залишалися і після п'яти місяців. У терапевтичних дозах впливу на суглоби не спостерігалось.

Фармакокінетика.

Таблетки ципрофлоксацину пролонгованої дії створені таким чином, щоб вивільняти лікарську речовину повільніше порівняно з таблетками з негайним вивільненням.

Фармакокінетичний профіль ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 500 мг, прийнятого один раз на добу, порівняний з фармакокінетичним профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням в дозі 250 мг, прийнятого 2 рази на добу, з точки зору порівнянних АUC протягом 24-годинного періоду дозування.

Фармакокінетичний профіль ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 1000 мг, прийнятого один раз на добу, порівняний з фармакокінетичним профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням в дозі 500 мг, прийнятого 2 рази на добу, з точки зору порівнянних АUC протягом 24-годинного періоду дозування. Співвідношення ФК-ФД показує, що ципрофлоксацин пролонгованої дії при застосуванні препарату в дозі 500 мг один раз на добу надає значення АUC для вищевказаної МК (0,5 мкг/мл), порівнянні зі значеннями АUC для ципрофлоксацину негайного вивільнення при застосуванні препарату в дозі 250 мг два рази на добу.

Співвідношення ФК-ФД показує, що ципрофлоксацин пролонгованої дії при застосуванні препарату в дозі 1000 мг один раз на добу надає значення АUC для вищевказаної МК (1 мкг/мл), порівнянні зі значеннями АUC для ципрофлоксацину негайного вивільнення при застосуванні препарату в дозі 500 мг два рази на добу.

Об'єм розподілу, розрахований для внутрішньовенної форми ципрофлоксацину, становить приблизно 2,1–2,7 л/кг. Дослідження пероральної та внутрішньовенної форм ципрофлоксацину продемонстрували здатність ципрофлоксацину проникати в різні тканини організму. Зв'язування ципрофлоксацину з білками сироватки крові становить від 20 % до 40 %, що навряд чи є достатньо високим, щоб призвести до значної взаємодії з іншими лікарськими засобами при зв'язуванні з білками.

У сечі людини були виявлені чотири метаболіти ципрофлоксацину. Ці метаболіти виявляють антимікробну активність, але менш активні, ніж незмінений ципрофлоксацин. Основними метаболітами є оксоципрофлоксацин (М3) і сульфоципрофлоксацин (М2), на кожен з яких припадає приблизно від 3 % до 8 % від загальної дози. Інші другорядні метаболіти – це десетиленципрофлоксацин (М1) і формілципрофлоксацин (М4). Відносна частка препарату і його метаболітів у сироватці крові узгоджується зі складом, що виявляється в сечі. Виведення цих метаболітів в основному завершується через 24 години після застосування препарату.

Кінетика виведення ципрофлоксацину є подібною для таблеток ципрофлоксацину негайного вивільнення і пролонгованої дії. Під час досліджень, які порівнювали ципрофлоксацин пролонгованої дії з ципрофлоксацином негайного вивільнення, приблизно 35 % перорально застосованої дози препарату виводилося з сечею у незміненому вигляді для обох лікарських форм. Нирковий кліренс ципрофлоксацину, який становить приблизно 300 мл/хв, перевищує нормальну швидкість клубочкової фільтрації 120 мл/хв. Таким чином, активна каналіцева секреція, здається, відіграє значну роль у виведенні ципрофлоксацину з організму. Одночасне застосування пробенециду з ципрофлоксацином негайного вивільнення призводить до зниження ниркового кліренсу ципрофлоксацину приблизно на 50 % і збільшення його концентрації в системному кровотоці на 50 %. Незважаючи на те, що концентрація ципрофлоксацину в жовчі в декілька разів вища, ніж сироваткові концентрації препарату після перорального застосування таблетки з негайним вивільненням, тільки невелика кількість застосованої дози препарату виділяється з жовчю в незміненому

вигляді. Додатково від 1 % до 2 % дози виводиться з жовчю у вигляді метаболітів. Приблизно від 20 % до 35 % ципрофлоксацину негайного вивільнення при пероральному прийомі препарату виділяється з калом протягом 5 днів після прийому препарату. Це може бути результатом виведення препарату або з жовчю, або шляхом трансінтестинальної секреції.

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетичні дослідження перорального застосування таблеток ципрофлоксацину негайного вивільнення (одноразової дози) і внутрішньовенного застосування препарату (одноразової та багаторазових доз) вказують на те, що концентрації ципрофлоксацину вищі у пацієнтів літнього віку (> 65 років) порівняно з дорослими молодшого віку. C_{max} збільшується на 16 % - 40 %, а середня AUC збільшується приблизно на 30 %, що може бути принаймні частково пов'язано зі зниженням ниркового кліренсу у пацієнтів літнього віку. Період напіввиведення препарату лише незначно (~20%) подовжений у пацієнтів літнього віку. Ці відмінності не є клінічно значущими.

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок період напіввиведення препарату дещо подовжений. Корекція дози препарату не потрібна для пацієнтів з неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, які отримують таблетки ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 500 мг. При ускладненій інфекції сечовивідних шляхів і гострому неускладненому пієлонефриті, де доза 1000 мг є відповідною дозою, для пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв дозу ципрофлоксацину пролонгованої дії слід знизити до 500 мг кожні 24 години (ципрофлоксацин пролонгованої дії).

У ході досліджень у пацієнтів зі стабільним хронічним цирозом печінки значних змін у фармакокінетиці ципрофлоксацину не спостерігалось. Проте кінетика ципрофлоксацину у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю не була повністю з'ясована.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки 500 мг – білі або майже білі, довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням “Cifran OD 500 mg” харчовими чорнилами з одного боку; таблетки 1000 мг - білі або майже білі, довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням “Cifran OD 1000 mg” харчовими чорнилами з одного боку.

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C в захищеному від вологи, недоступному для дітей місці.

Упаковка.

5 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. Ранбаксі Лабораторіс Лімітед, Індія
Ranbaxy Laboratories Limited, India.

Місцезнаходження.

Індастріал Ареа 3, Девас-455001, Індія
Industrial Area-3, Dewas-455001, India.

С. Гангувала, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур, Хімачал Прадеш 173025, Індія

Village Ganguwala, PaontaSahib, District Sirmour, Himachal Pradesh, 173025, India.