

# ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

## ЦИПРОФЛОКСАЦИН (CIPROFLOXACIN)

### Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 250 мг;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, крохмаль кукурудзяний, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), тальк, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, поліетиленгліколь 6000 (макрогол 6000), титану діоксид (Е 171), полісорбат 80.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів.

Код АТС J01M A02.

### Клінічні характеристики.

**Показання.** Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину.

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

Лікування ципрофлоксацином 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.

**Інгаляційна форма сибірської виразки у дорослих та дітей.**

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

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших хіміотерапевтичних засобів групи хінолонів та інших компонентів препарату; одночасне застосування з тизанідином через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові; дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

### **Спосіб застосування та дози.**

Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

*Режим дозування:* якщо не призначено інше, рекомендуються наступні добові дози:

*Для дорослих*

Інфекції дихальних шляхів (залежно від тяжкості захворювання і збудника)	2 × 500 мг до 2×750 мг
Інфекції сечовивідних шляхів: – гострі, неускладнені – цистит у жінок (перед менопаузою) – ускладнені	2×250 мг до 2×500 мг разова доза 500 мг  2 × 500 мг до 2×750 мг
Гонорея: – екстрагенітальна – гостра неускладнена	2×250 мг разова доза 500 мг
Інфекції статевих органів: – неускладнена гонорея (включаючи екстрагенітальні вогнища інфекції) – аднексит, простатит, орхоепідідиміт	1×500 мг  2×500 мг до 2×750 мг
Діарея	2×500 мг
Інші інфекції (див. «Показання»)	2×500 мг
– При особливо тяжких, небезпечних для життя інфекціях, наприклад, при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз – при інфекціях кісток і суглобів – септицемії – перитоніті, зокрема при наявності <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> або <i>Streptococcus</i>	2×750 мг
Інгаляційна форма сибірської виразки (після контакту)	2×500 мг
Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i>	1×500 мг

### Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів

*Діти і підлітки*

- Ускладнення муковісцидозу

Наявні клінічні і фармакокінетичні дані свідчать на користь застосування ципрофлоксацину для лікування легневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей та підлітків з муковісцидозом легень (віком 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 двічі на добу (максимальна добова доза – 1500 мг ципрофлоксацину).

- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів та пієлонефриті доза становить 10-20 мг ципрофлоксацину /кг маси тіла перорально кожні 12годин, 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*

*У дорослих*

- Порушення функції нирок:

- при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

- при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування (для всіх лікарських форм).

- Порушення функції нирок та гемодіаліз:

- при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

- при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування.

- Порушення функції нирок та хронічний перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах:

- пероральне застосування ципрофлоксацину у формі таблеток, вкритих оболонкою, у дозі 1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацину.

- Порушення функції печінки:

- корекція дози не потрібна.

- Порушення функції нирок та печінки:

- при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

- при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування.

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

*Спосіб застосування.* Таблетки ципрофлоксацину, вкриті оболонкою, слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини.

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

Застосування препарату натщесерце прискорює засвоєння активної речовини. У такому випадку таблетки ципрофлоксацину, вкриті оболонкою, не слід приймати одночасно з вживанням молочними продуктами або напоями, збагаченими мінералами (молоко; йогурт; апельсиновий сік, збагачений кальцієм). Проте кальцій, що міститься у раціоні, суттєво не впливає на всмоктування ципрофлоксацину.

Коли захворювання протікає у тяжкій формі або через інші причини (наприклад якщо хворий отримує ентеральне харчування) і приймати таблетки ципрофлоксацину неможливо, рекомендується перейти на ін'єкційну форму ципрофлоксацину. Після курсу ін'єкцій лікування можна продовжити із застосуванням таблеток ципрофлоксацину.

*Тривалість лікування*

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом принаймні 3 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. Середня тривалість лікування становить:

- 1 день при гострій неускладненій гонорей та циститі;
- до 7 днів при інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини;
- для хворих зі зниженим імунітетом лікування здійснювати протягом усього періоду нейтропенії;
- при остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців;
- 7-14 днів при всіх інших інфекціях;
- загальна тривалість лікування легеневої форми 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 має тривати щонайменше 10 днів.

*Діти та підлітки*

- 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.

При лікуванні легеневої форми сибірської виразки (після контакту) співвідношення «ризик-користь» доводить, що застосування ципрофлоксацину хворим дітям є доцільним.

### **Побічні реакції.**

*Інфекції та інвазії* грибкові супер-інфекції (шкірний кандидоз; кандидоз оральний, шлунково-кишковий, вагінальний), антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю).

*Система кровотворення та лімфатична система:* еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення кісткового мозку (небезпечне для життя), лімфаденопатія, метгемоглобінемія, збільшення рівня моноцитів.

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

*Психічні розлади:* психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції/порушення поведінки, суїцидальні думки, спроба самогубства, маніакальна реакція, фобія, деперсоналізація.

*Нервова система:* головний біль, мігрень, запаморочення, сонливість, розлади сну, безсоння, летаргія, внутрішньочерепна гіпертензія, слабкість, порушення координації, порушення нюху чи смаку, парестезії, дизестезії, гіпестезії, гіперестезія, тремор, судоми, периферична нейропатія та полінейропатія

*Органи слуху:* порушення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

*Органи зору:* порушення зору, порушення кольорового сприйняття, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, ністагм.

*Серце:* тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія/тріпотіння передсердь, стенокардія, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, зупинка серця.

*Судини:* вазодилатація, гіпотензія, синкопальний стан, гіпертензія, васкуліт, геморагічний діатез, тромбоз судин головного мозку, флебіт.

*Органи дихання, торакальні та медіастинальні розлади:* диспное (включаючи астматичні стани), носова кровотеча, кровохаркання, бронхоспазм, набряк легень або гортані, гикавка, легенева емболія.

*Шлунково-кишковий тракт:* диспепсичні розлади, метеоризм, анорексія, дисфагія, нудота, блювання, діарея, біль у ділянці шлунка і кишечнику, панкреатит, болючість слизової оболонки порожнини рота, перфорація кишечнику, шлунково-кишкові кровотечі.

*Гепатобіліарна система:* підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний), некроз печінки (дуже рідко – такий, що прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю).

*Шкіра та підшкірна клітковина* висипання, кропив'янка, свербіж, реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирців, петехії/еритема, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит.

*Скелетно-м'язова система і система сполучної тканини:* артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тону і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових), загострення симптомів міастенії, м'язово-скелетний біль (біль у кінцівках, у поперековій ділянці, у грудній клітині).

*Нирки і сечовидільні шляхи:* порушення сечовипускання, порушення функції нирок, ниркова недостатність, поліурія, гематурія, циліндрурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, уретральна кровотеча.

**Загальні стани:** неспецифічний больовий синдром, нездужання, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз), гіперпігментація порушення ходи, загострення подагри, вагініт, біль у грудних залозах.

**Лабораторні показники:** підвищення рівня: лужної фосфатази крові, амілази, ліпази, тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти, гіперглікемія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, відхилення від норми рівня протромбіну, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, ацидоз, зміни протромбінового часу.

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

Наступні небажані побічні явища мають підвищену частоту виникнення у підгрупах пацієнтів, яким застосовують препарат внутрішньовенно або послідовно (після внутрішньовенного ведення – пероральний спосіб застосування): блювання, транзиторне збільшення активності трансаміназ, висип; тромбоцитопенія, тромбоцитемія, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезії та дизестезії, судоми, запаморочення, візуальні порушення, втрата слуху, тахікардія, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, транзиторна печінкова недостатність, жовтяниця, ниркова недостатність, набряки; панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, порушення нюху, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожиль.

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

**Передозування.** Внаслідок передозування при пероральному застосуванні у деяких випадках відзначалась оборотна токсична дія на паренхіму нирок. Тому у випадку передозування, крім проведення звичайних заходів (промивання шлунка, застосування блювальних засобів, введення великої кількості рідини, створення кислої реакції сечі), рекомендується також стежити за функцією нирок та приймати антациди, що містять магній та кальцій, які знижують абсорбцію ципрофлоксацину. За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (< 10 %).

Повідомлялося, що передозування у дозі 2 г призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурию.

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

Ципрофлоксацин не можна застосовувати вагітним і жінкам, які годують груддю, враховуючи відсутність досвіду його застосування цій категорії пацієнтів.

Спираючись на дані випробувань на тваринах, не можна повністю виключати імовірність ушкодження суглобових хрящів у новонароджених, тоді як можливість тератогенних ефектів (мальформацій) не підтверджена.

**Період годування груддю.**

Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобних хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати під час годування груддю.

**Діти.**

Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli*, а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом.

Лікування ципрофлоксацином можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення «ризик-користь» через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або прилеглих тканин.

Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

**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 сечового тракту.* Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза можуть бути викликані фторохінолон-резистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин слід призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій виключаючи ципрофлоксацин-резистентні штами *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

*Кардіальні порушення.* Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти літнього віку 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 антиаритмічні препарати класу Ia або III трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики), та хворим із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад, пролонгація QT в анамнезі, некоригована гіпокаліємія).

*Діти та підлітки.* Аналіз наявних даних щодо безпеки застосування ципрофлоксацину дітям, більшість із 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 (віком 5-17 років), лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E. coli* (віком 1-17 років), і сибірської виразки після контакту не вивчалось. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам слід проводити згідно з діючими офіційними рекомендаціями. Лікування з застосуванням ципрофлоксацину має проводити лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків, хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції.

*Підвищена чутливість до препарату.* У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого застосування ципрофлоксацину, 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 застосування ципрофлоксацину. У цих випадках прийом ципрофлоксацину необхідно призупинити і негайно провести медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

*Шлунково-кишковий тракт.* У випадку виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї про це слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад, псевдомембранозний коліт, що може загрозувати життю з можливим летальним наслідком), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад, ванкоміцин перорально 4×250 мг/добу). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

Відомо про випадки антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, яка може варіюватися відповідно до тяжкості від легкої діареї до летального коліту, при використанні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і при використанні ципрофлоксацину. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, у свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium Difficile*.

*Clostridium Difficile* продукує токсини A і B, які сприяють розвитку антибіотик-асоційованої діареї.

*Clostridium Difficile* продукує велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та летальності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії. Необхідно пам'ятати про можливість виникнення антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, розглядається або вже підтверджений,

використання антибіотиків, які не діють на *Clostridium Difficile*, можливо, необхідно буде припинити. Залежно від клінічних даних необхідно проводити корекцію водно-електролітного балансу, розглянути необхідність додаткового введення білкових препаратів, застосувати антибактеріальні препарати, до яких є чутливою *Clostridium Difficile*. Також може виникнути необхідність хірургічного втручання.

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

**М'язово-скелетна система.** Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль та розладами, пов'язаними із застосуванням хінолінів в анамнезі. Незважаючи на це, у рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам може бути призначений 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 пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

**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 можливий ризик, оскільки такі хворі належать до групи ризику через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи.

У деяких випадках побічні реакції з боку центральної нервової системи спостерігаються вже після першого застосування ципрофлоксацину. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до стану, що загрожує життю пацієнта. У таких випадках 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 (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 викликати 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 псевдонегативних результатів аналізу посіву від пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин не слід застосовувати в якості монотерапії для лікування тяжких інфекцій, викликаних грампозитивними або анаеробними бактеріями.

**Діарея мандрівника.**

При виборі ципрофлоксацину слід взяти до уваги інформацію про резистентність до ципрофлоксацину відповідних мікроорганізмів у країнах, які відвідав пацієнт.

**Інфекції кісток та суглобів.**

Ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з іншими антимікробними засобами залежно від результатів мікробіологічного дослідження.

*Легенева форма сибірської виразки.*

Застосування людям засноване на даних визначення чутливості *in-vitro*, дослідів на тваринах разом із обмеженими даними, отриманими у людей. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс.

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується.

*Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі* Клінічні випробування включали дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід існує у лікуванні дітей віком від 1 до 5 років.

*Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.* Слід розглянути можливість лікування інфекцій сечового тракту з застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування має ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження.

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

*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*.

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

Навіть коли препарат приймати точно за вказівками лікаря, він може впливати на швидкість реакції, що може перешкоджати керуванню автомобілем або роботі з іншими механізмами. Це особливо характерно при застосуванні препарату паралельно з алкоголем.

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

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антиаритмічних препаратів класу Ia або III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотиків, оскільки ципрофлоксацин має 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, севеламер, лантану карбонат), сульфатів або антацидів, а також із препаратами з великою буферною ємністю (наприклад, 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 через 4 години після прийому цих препаратів. Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів.

*Молочні та інші харчові продукти.* Слід уникати одночасного застосування ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (наприклад молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію). Решта продуктів з вмістом кальцію значною мірою не впливають на всмоктування ципрофлоксацину.

*Пробенецид.* Пробенецид сповільнює виведення ципрофлоксацину з жовчю. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид та ципрофлоксацин, призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові. Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину.

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

*Омепразол.* Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C<sub>max</sub> і показника «площа під кривою співвідношення концентрація-час (AUC)» ципрофлоксацину.

*Тизанідин.* 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 у плазмі крові, що 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 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 ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується.

*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 регулярний контроль показника концентрації сироваткового креатиніну (двічі на тиждень).

*Антагоністи вітаміну К.* При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К може посилюватися антикоагулянтна дія останнього. 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 одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К (варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флуїндіону). Існують повідомлення про підвищення активності оральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони.

*Дулоксетин.* Незважаючи на відсутність клінічних даних, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину (див. розділ «Особливості застосування»).

*Ропінірол.* Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час і одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

*Лідокаїн.* Дослідження з участю здорових добровольців показали, що одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн та ципрофлоксацин, інгібітор 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 відповідну корекцію дози клозапіну рекомендується здійснювати під час і одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

*Силденафіл.* Під час досліджень з участю здорових добровольців було виявлено, що  $C_{max}$  та AUC силденафілу підвищуються приблизно вдвічі після перорального застосування 50 мг одночасно з 500 мг ципрофлоксацину. Слід з обережністю призначати ципрофлоксацин одночасно із силденафілом, ретельно оцінюючи співвідношення «ризик-користь».

*Фенітоїн.* Одночасне призначення ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну, тому рекомендується моніторинг рівнів препарату.

*Пероральні цукрознижувальні засоби.* При супутньому призначенні пероральних антидіабетичних препаратів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, глімепірид) були повідомлення про гіпоглікемію, що пов'язана, вірогідно, з потенціюванням ципрофлоксацином дії пероральних антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

## **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 V), які є необхідними у багатьох процесах 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 плазмід-опосередкованої резистентності, кодованої *qnr* геном антибіотикорезистентності. Механізми резистентності, якими інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, 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. При необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу щодо деяких видів інфекцій є сумнівною.

До ципрофлоксацину загалом чутливі *in vitro* наступні роди та види бактерій:

*аеробні грампозитивні мікроорганізми* (*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*);

*аеробні грамнегативні 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*)

Різну чутливість до ципрофлоксацину виявляють: *Acinetobacter baumannii*, *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 наступні 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 форми 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 людині. 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 щодо лікування сибірської виразки.

### Фармакокінетика.

Фармакокінетика ципрофлоксацину вивчалась у різних людських популяціях. Постійна середня пікова концентрація ципрофлоксацину у сироватці дорослих осіб, які приймали по 500 мг перорально кожні 12 годин, становить 2,97 мкг/мл.

**Абсорбція.** Після перорального застосування таблеток ципрофлоксацину у дозі 250 мг та 500 мг ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно з верхнього відділу тонкого кишечника. Максимальні концентрації у сироватці крові досягаються через 1-2 години.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %. Максимальні концентрації у сироватці крові ( $C_{max}$ ) і загальна площа під кривою «концентрація/час» (AUC) підвищувалися зі збільшенням дози.

**Розподіл.** Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками є незначним (20-30 %), він 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 в сироватці крові.

**Метаболізм.** Були зафіксовані невисокі концентрації наступних чотирьох метаболітів: дітилципрофлоксацину (M1), сульфоципрофлоксацину (M2), оксоципрофлоксацину (M3) та формілципрофлоксацину (M4). Метаболіти M1-M3 виявляють *in vitro* антимікробну активність, подібну або нижчу за активність налідиксової кислоти. M4 у найменшій кількості є еквівалентом норфлоксацину у плані антимікробної активності *in vitro*.

**Виведення.** Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді як нирками, так і через кишечник.

**Діти.** Відповідно до групи пацієнтів та фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин.

### **Фармацевтичні характеристики.**

#### **Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, білого або білого з жовтуватим відтінком кольору, верхня та нижня поверхня яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

**Термін придатності.** 3 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

*Таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг.*

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці з картону;

по 10 таблеток у блістері; по 90 блістерів у коробці з картону

*Таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг.*

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці із картону;

по 10 таблеток у блістері; по 70 блістерів у коробці з картону.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ПрАТ «Технолог».

#### **Місцезнаходження.**

20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8.