

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### ЦИФРАН (CIFRAN)

#### **Склад:**

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлорид 298,194 мг еквівалентно ципрофлоксацину 250 мг або 1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлорид 596,388 мг еквівалентно ципрофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), гідроксипропілметилцелюлоза, макрогол 400, титану діоксид (Е 171).

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

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.  
Група фторхінолонів. Код АТСJ01M A02.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Цифран 250 мг та 500 мг показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»)

Перед початком терапії слід звернути особливу увагу на всю доступну інформацію щодо резистентності до ципрофлоксацину.

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

##### Дорослі

Інфекції нижніх дихальних шляхів, викликані грамнегативними бактеріями:

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень;
- бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
- пневмонія.

Хронічний гнійний отит середнього вуха.

Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він викликаний грам-негативними 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, викликані грам-негативними 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, викликаних *Neisseria meningitidis*.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування)

#### Діти та підлітки

- Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі, викликані синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна також застосовувати для лікування тяжких інфекцій у дітей та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

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

#### **Протипоказання.**

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

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### **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 та підлітків - згідно з масою тіла.

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

Лікування інфекцій, викликаних 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 таза, 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 двічі на день до 750 мг двічі на день	7 -14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	7 -14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	7 -14 днів
	Важкий перебіг отиту зовнішнього вуха	750 мг двічі на день	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечового тракту	Неускладнений цистит	Від 250 мг двічі на день до 500 мг двічі на день	3 дні
	Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг		
	Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит	500 мг двічі на день	7 днів
	Ускладнений пієлонефрит	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Не менше 10 днів, при деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжити до понад 21 дня
	Простатит	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	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 двічі на день до 750 мг двічі на день	Не менше 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтра-абдомінальні 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 двічі на день	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг двічі на день	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг двічі на день	3 дні
	Тифоїдна лихоманка	500 мг двічі на день	7 днів

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування(може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Максимально 3 місяці
Лікування або профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями.	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Терапію слід продовжувати упродовж усього періоду нейтропенії
Профілактика інвазивних інфекцій, викликаних <i>Neisseria meningitidis</i>	Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)
Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, що можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід починати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту.	500 мг двічі на день	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>

#### Діти та підлітки

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування( може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі	20 мг/кг маси тіла двічі на день при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 10 мг/кг маси тіла двічі на день до 20 мг/кг маси тіла двічі на день при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 21 днів
Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла двічі на день, 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 для пацієнтів із порушеною нирковою функцією:

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

У пацієнтів з печінковою недостатністю немає потреби в зміні дозування ципрофлоксацину.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину для дітей із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводилось.

### Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати не розжовуючи й запивати рідиною. 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 з 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 шляху введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

### Побічні реакції.

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

Дані про побічні реакції на препарат Цифран, отримані в ході клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження (пероральний, парентеральний та послідовний способи застосування), наведено нижче.

При аналізі частоти виникнення беруться до уваги дані орального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

<b>Класи систем органів</b>					
<b>Інфекції та інвазії</b>		Грибкові суперінфекції	Антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю) (див. розділ «Особливості застосування»)		
<b>Розлади з боку системи кровотворення та лімфатичної системи</b>		Еозинофілія	Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя)	
<b>Розлади з боку імунної систем</b>			Алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк	Анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби	
<b>Розлади метаболізму та харчування</b>		Анорексія	Гіперглікемія		
<b>Психічні розлади</b>		Психомоторна збудливість/ тривожність	Сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації	Психотичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)	
<b>Розлади нервової системи</b>		Головний біль, головокружіння, розлади сну, порушення смаку	Парестезії, дизестезії, гіпоестезії, тремор, судоми (див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення	Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньо-черепна гіпертензія	Периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»)

<b>Класи систем органів</b>					
<b>Розлади з боку органів зору</b> <b>Розлади з боку органів слуху та лабіринту</b>			Порушення зору  Дзвін у вухах, втрата слуху/ порушення слуху	Порушення кольорового сприйняття	
<b>Патологія серця</b>			Тахікардія		Шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes)*
<b>Судинні розлади</b>			Вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан	Васкуліт	
<b>Розлади з боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади</b>			Диспное (включаючи астматичні стани)		
<b>Шлунково-кишкові розлади</b>	Нудота, діарея	Бльовання, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм		Панкреатит	
<b>Патологія гепатобіліарної системи</b>		Підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит	Некроз печінки (дуже рідко прогресуючий до печінкової недостатності, що загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	

<b>Класи систем органів</b>					
<b>Розлади з боку шкірних покривів та підшкірної клітковини</b>		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)	
<b>Патологія опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>		М'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітині), артралгії	Міалгії, артрит, підвищення м'язового тонуусу і судом м'язів	М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожилок (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»)	
<b>Розлади з боку нирок та сечовидільної системи</b>		Порушення функції нирок	Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтер-стиціальний нефрит		
<b>Розлади загального стану та реакції у місці введення</b>		Астенія, гарячка	Набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз)		
<b>Лабораторні показники</b>		Підвищення активності лужної фосфатази крові	Відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази		

### Застосування дітям

Частота випадків артропатії, зазначена вище, ґрунтується на даних, одержаних у ході досліджень за участю дорослих пацієнтів. 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, погане самопочуття, 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, манакальна 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, ахроматопсія.

Побічні реакції на препарат Цифран, зареєстровані протягом постмаркетингового спостереження, включали: ажитацію, ексфолиативний дерматит, еритему, гіперестезію, гіпертонію, метгемоглобінемію, збільшення МНВ, у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, кандидоз (оральний, шлунково-кишковий, вагінальний), міастенію, ністагм, полінейропатію, гіперкаліємію, зміни протромбінового часу, психоз, збільшення рівня тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти, зменшення рівня гемоглобіну, геморагічний діатез, збільшення рівня моноцитів, лейкоцитоз, циліндрурію.

### ***Передозування.***

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування в дозі 6 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Повідомлялось також про оборотню ниркову токсичність. Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і за необхідності підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (<10 %).

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

#### ***Вагітність.***

Дані, щодо застосування ципрофлоксацину вагітним, демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Досліди на тваринах не вказують на прямий або непрямий токсичний вплив на репродуктивну функцію. У молодих тварин і тварин, що були піддані впливу хінолонів до народження, спостерігався вплив на незрілу хрящову тканину, тому не можна виключити ймовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонароджених/плода. Тому під час вагітності задля перестороги краще уникати прийому ципрофлоксацину.

#### ***Період годування груддю.***

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

### ***Діти.***

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані про безпеку, отримані з рандомізованого подвійного сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину дітям (ципрофлоксацин: n=335, середній вік = 6,3 року; група порівняння n=349, середній вік = 6,2 року; віковий діапазон = від 1 до 17 років) показали частоту виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних із ураженням безпосередньо суглобів), на 42 день від початку застосування препарату в межах 7,2 % та 4,6 % для основної групи та групи порівняння відповідно. Частота виникнення артропатії, пов'язаної з препаратом, через 1 рік спостереження була 0 % та 5,7 % відповідно. Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані із застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак, лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

### ***Особливості застосування.***

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

Ципрофлоксацин не застосовують як монотерапію для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених грампозитивними або анаеробними бактеріями. Для лікування тяжких інфекцій, інфекцій, спричинених стафілококами або анаеробними бактеріями, ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами.

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

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

#### *Інфекції сечового тракту*

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.

#### *Інтра-абдомінальні інфекції*

Дані про ефективність 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 в комбінації 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.

#### *Антибіотикасоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile**

Відомо про випадки антибіотикасоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, яка може варіювати за тяжкістю від легкої діареї до фатального коліту, при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і при застосуванні препарату Цифран. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, в свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium Difficile*.

*Clostridium difficile* виробляє токсини А і В, які сприяють розвитку антибіотик-асоційованої діареї *Clostridium difficile* виробляє велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та смертності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії.

Потрібно пам'ятати про можливість виникнення антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після

застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, розглядається або вже підтверджено, застосування антибіотиків, які не діють на *Clostridium difficile*, можливо, необхідно буде припинити. Залежно від клінічних даних необхідно проводити корекцію водно-електролітного балансу, розглянути необхідність додаткового введення білкових препаратів, застосувати антибактеріальні препарати, до яких є чутливою *Clostridium difficile*. Також може виникнути необхідність у хірургічному втручанні.

#### Діти та підлітки

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані про безпеку отримані з рандомізованого подвійного сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину дітям (ципрофлоксацин: n=335, середній вік = 6,3 року; група порівняння n=349, середній вік = 6,2 року; віковий діапазон = від 1 до 17 років), показали частоту виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана з застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних із ураженням безпосередньо суглобів), на 42 день від початку застосування препарату в межах 7,2 % та 4,6 % для основної та групи порівняння відповідно. Частота виникнення артропатії, пов'язаної з препаратом, через 1 рік спостереження була 9 % та 5,7 % відповідно. Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані з застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак, лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків має розпочинатися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

#### Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі

У клінічні випробування було включено дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

#### Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит

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

За даними клінічних досліджень оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям та підлітків 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 оцінювалось у ході клінічних випробувань, а клінічний досвід обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

#### Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого 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 призупинити 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. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, у перші 48 годин лікування. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у літніх пацієнтів або у пацієнтів, що одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій. Ципрофлоксацин застосовують з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Фоточутливість

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

#### Центральна нервова система

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

У пацієнтів, що приймали ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, що мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/ або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (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 препарату Цифран 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») чи пацієнтів з факторами ризику по подовженню інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вроджений синдром подовженого QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомagneмія 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 декілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад, псевдомембранозний коліт, що може мати летальний наслідок), яке вимагає негайного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад ванкоміцину, 4 x 250 мг/добу перорально). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

#### Нирки та сечовидільна система

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

#### Гепатобілярна система

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). 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, які отримували Цифра(див. розділ «Побічні реакції»).

#### Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів ідефіцитом 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, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теofilіну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій в плазмі, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, що приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, 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.

#### ***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 реакції з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами може бути порушена.

#### ***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 H<sub>2</sub>-рецепторів.

### *Харчові та молочні продукти*

Кальцій у складі харчових продуктів незначно впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), оскільки абсорбція ципрофлоксацину може знижуватись.

### *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»). У ході клінічного дослідження за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину в плазмі крові (збільшення C<sub>max</sub> 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.

#### *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. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Теофілін*

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в сироватці крові, що у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть 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.

#### *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 оральних антикоагулянтів у пацієнтів, що отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час і відразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

#### *Ропінірол*

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування ропініролу 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 відразу 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 відповідна корекція дози клозапіну рекомендуються здійснювати під час і відразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Препарати, які подовжують інтервал QT*

Цифран, 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, в результаті чого досягнення максимальної концентрації в плазмі відбувається швидше. Не відмічено 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, помірною інгібітором ферментів 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 в два рази у здорових добровольців після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього призначення 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні препарату Цифран із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

#### *Пероральні цукрознижувальні засоби*

При супутньому призначенні препарату Цифран 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*

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флувоксамін, може призвести до збільшення AUC і C<sub>max</sub> дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію 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 гіраз) 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 в цих пацієнтів.

### 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 в 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<sub>max</sub>) 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. Одинарні мутації можуть призвести, ймовірно, 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 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>	□ 0,5 мг/л	□ 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i>	□ 0,5 мг/л	□ 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i>	□ 1 мг/л	□ 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>	□ 1 мг/л	□ 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i>	□ 0,5 мг/л	□ 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>	<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
<p>1 <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus spp.</i> – контрольні точки для ципрофлоксацину мають відношення до терапії із застосуванням високих доз.</p> <p>* Не пов'язані з видами контрольні точки були визначені головним чином на основі даних співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних 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.</p>		

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися 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 загально чутливі *in vitro* такі роди та види бактерій (для виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

<b>Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів</b>
Грампозитивні аеробні мікроорганізми
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
Грамнегативні аеробні мікроорганізми
<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> *
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>

<b>Анаеробні мікроорганізми</b>
<i>Mobiluncus</i>
<b>Інші мікроорганізми</b>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$) )
<b>Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності</b>
<b>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</b>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$) )
<i>Staphylococcus spp.</i> * (2)
<b>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i> + )
<i>Burkholderia cepacia</i> + * )
<i>Campylobacter spp.</i> + * )
<i>Citrobacter freundii</i> * )
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> * )
<i>Escherichia coli</i> * )
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> * )
<i>Morganella morganii</i> * )
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> * )
<i>Proteus mirabilis</i> * )
<i>Proteus vulgaris</i> * )
<i>Providencia spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> * )
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> * )
<b>Анаеробні мікроорганізми</b>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
<b>Мікроорганізми початково резистентні до ципрофлоксацину</b>

Аеробні грампозитивні мікроорганізми
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
Аеробні грамнегативні мікроорганізми
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаеробні мікроорганізми
За винятком зазначених вище
Інші мікроорганізми
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
* Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями
+ Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.
(§) Природна середня чутливість за відсутності набутого механізму резистентності
(1) Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами <i>Bacillus anthracis</i> ; ці дослідження доводять, що прийом антибіотиків одразу після контакту з патогеном допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Рекомендації з застосування ципрофлоксацину базуються переважно на даних чутливості <i>in vitro</i> у тварин разом із обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю два місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг двічі на день вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.
(2) Метицилін-резистентний <i>S. aureus</i> 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.

#### Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дані не виявляють особливої небезпеки для людей на основі загальноприйнятих досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторюваних доз, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності.

Як і багато інших хінолонів, ципрофлоксацин є фототоксичним у тварин при клінічно значимих рівнях експозиції. Дані фотомутагенності /фотоканцерогенності вказують на слабкий фотомутагенний або фотоонкогенний ефект ципрофлоксацину *in vitro* та в дослідях на тваринах. Цей ефект можна порівняти з ефектом інших інгібіторів гірази.

#### Дослідження дії на суглоби

Аналогічно іншим інгібіторам гірази, ципрофлоксацин може спричинити пошкодження у великих, опорних суглобах молодих тварин. Ступінь пошкодження хряща варіює залежно від віку, виду та дози; ступінь пошкодження можна знизити шляхом зменшення вагового навантаження на суглоби. Дослідження на дорослих тваринах (щурях, собаках) не виявили жодних ознак ушкодження хряща. У ході дослідження молодих собак породи бігль застосування ципрофлоксацину у терапевтичних дозах призводило до змін у суглобах після двох тижнів лікування, які залишалися і після п'яти місяців.

#### Фармакокінетика

##### Абсорбція

Після перорального застосування таблеток ципрофлоксацину у дозі 250 мг, 500 мг та 750 мг ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкого кишечника.

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

Одноразові дози 100-750 мг призводили до дозо-залежних максимальних сироваткових концентрацій ( $C_{max}$ ) між 0,56 та 3,7 мг/л. Сироваткові концентрації зростають пропорційно при дозах до 1000 мг.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %. Пероральна доза ципрофлоксацину в 500 мг кожні 12 годин характеризувалася загальною площею під кривою концентрація/час (AUC) еквівалентною такій після внутрішньовенної інфузії 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин.

##### Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками незначний (20-30 %), знаходиться в плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин вільно дифундує в 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. Ципрофлоксацин досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та в тканинах сечовидільного тракту, статевих органах (сеча, простата, ендометрій).

##### Метаболізм.

Були зафіксовані невисокі концентрації таких чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацину (M1), сульфоципрофлоксацину (M2), оксоципрофлоксацину (M3) та формілципрофлоксацину (M4). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж вихідна 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 і з нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному прийомі		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями

Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболіти (М <sub>1</sub> -М <sub>4</sub> )	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 каналцевої секреції. При серйозному порушенні ниркової функції період напіввиведення ципрофлоксацину становить до 12 год.

Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється, в 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. У ході досліджень за участю дітей не спостерігалось вікової залежності  $C_{max}$  і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг тричі на день) значного підвищення  $C_{max}$  і AUC не спостерігалось. У десяти дітей з тяжким сепсисом віком менше 1 року показник  $C_{max}$  становив 6,1 мг/л (діапазон 4,6-8,3 мг/л) після 1-годинної внутрішньовенної інфузії у дозі 10 мг/кг. Цей показник становив 7,2 мг/л (діапазон 4,7-11,8 мг/л) у дітей віком від 1 до 5 років. Значення AUC становили 17,4 мг\*год/л (діапазон 11,8 - 32,0 мг\*год/л) і 16,5 мг\*год/л (діапазон 11,0- 23,8 мг\*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться в межах норми, яка була зафіксована 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, а біодоступність суспензії для перорального застосування - від 50 до 80 %.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

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

*таблетки 250 мг:* білі або майже білі, круглі таблетки, вкриті оболонкою з фасками та позначенням «СFT» з одного боку і «250» – з іншого, а також ромбом з обох боків;

*таблетки 500 мг:* білі або майже білі, круглі таблетки, вкриті оболонкою з фасками та позначенням «СFT» з одного боку і «500» – з іншого, а також ромбом з обох боків.

##### ***Термін придатності.***

36 місяців.

##### **Умови зберігання.**

Зберігати в сухому місці при температурі не вище 25°C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

##### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.

**Виробник.**

Ранбаксі Лабораторіз Лімітед.

**Місцезнаходження.**

Плот № В-2, Мадкаї Індастріал Істейт, Понда, Гоа – 403 404, Індія.

Plot № В-2, Madkai Industrial Estate, Ponda, Goa – 403 404, India

Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур – 173025, Хімачал Прадеш, Індія.

Paonta Sahib, District Sirmour – 173025, Himachal Pradesh, India