

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОЛЕТ®
(CIPROLET)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду еквівалентно 250 мг або 500 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, тальк, крохмаль кукурудзяний, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, кислота сорбінова, титану діоксид (E 171), макрогол 6000, полісорбат 80, диметикон.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони. Код АТХ J01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ципролет® є антимікробним препаратом групи фторхінолонів. Механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний з впливом на ДНК-гіразу (топоізомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль у репродукції бактеріальної ДНК. Ципролет® чинить швидку бактерицидну дію на мікроорганізми, які перебувають як у стані спокою, так і розмноження.

Спектр дії препарату Ципролет® включає такі види грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів *E.coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Hafnia, Edwardsiella, Proteus* (індолпозитивні та індолнегативні), *Providencia, Morganella, Providencia, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobact, Pseudomonas, Legionella, Neisseria, Moraxella, Branhamella, Acinetobacter, Brucella, Staphylococcus, Streptococcus agalactiae, Listeria, Corynebacterium, Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій. Різну чутливість проявляють *Gardnerella, Flavobacterium, Alcaligenes, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Mycoplasma hominis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*. Анаероби за деяким винятком помірно чутливі (*Peptococcus, Peptostreptococcus*) або стійкі (*Bacteroides*). Ципролет® ефективний щодо бактерій, які продукують β-лактамази. Ципролет® активний щодо збудників, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. Найчастіше резистентні: *Streptococcus faecium, Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroides, Treponema pallidum*. Резистентність до препарату Ципролет® розвивається повільно і поступово.

Фармакокінетика.

Ципролет® швидко і добре всмоктується після прийому препарату (біодоступність становить 50-85 %). Максимальні концентрації у плазмі крові досягаються через 60-90 хв. Об'єм розподілу – 2-3 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові незначне (20-40 %). Ципролет® добре проникає в органи і тканини, кістки. Приблизно через 2 години після прийому внутрішньо він виявляється у тканинах і рідинах організму у концентраціях, які в багато разів перевищують його концентрацію у сироватці крові.

Ципролет® виводиться з організму в основному у незміненому вигляді: головним чином нирками (50-70 %). Період напіввиведення з плазми крові після прийому внутрішньо становить від 3 до 5 годин. Значна кількість препарату виводиться також з жовчю і калом (до 30 %), тому лише значні порушення функції нирок призводять до сповільнення виведення.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Дорослі

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

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

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

Діти та підлітки

- Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі, спричинені 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, який 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»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин

Формування хелатного комплексу

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатзв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (таких як таблетки диданозину), що містять магній, алюміній або кальцій, абсорбція ципрофлоксацину знижується. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до або принаймні через 4 години після прийому цих препаратів.

Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H₂-рецепторів.

Харчові та молочні продукти

Кальцій у складі харчових продуктів незначно впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), 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 з участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

Метотрексат

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну 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, які отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час та одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, 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 та одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Клозапін

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

Препарати, які подовжують інтервал QT

Ципролет[®], 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 у плазмі крові відбувається швидше. Не відзначено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

Омепразол

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

Лідокаїн

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

знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями і може розвинутиися 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 Ципроле® із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Пероральні цукрознижувальні засоби

При супутньому призначенні ципрофлоксацину та пероральних антидіабетичних лікарських засобів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад глібенкламіду, 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_{\max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

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.

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

Інтраабдомінальні інфекції

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

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

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 тваринах та на обмежених даних, отриманих під час застосування людини. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Антибіотик-асоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile*

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

Clostridium difficile виробляє токсини А і В, 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. 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, імовірно, пов'язана з застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів), на 42-й 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, пов'язаних 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.

Бронхолегеневі 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 підліткам 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).

Кістково-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль/ 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 призначити 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 (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс (див. розділ «Побічні реакції»).

Фоточутливість

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

Центральна нервова система

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

У пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки поліневропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/ або слабкість, з метою попередження розвитку незворотних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади

Застосування ципрофлоксацину пов'язують із випадками подовження інтервалу QT (див. розділ «Побічні реакції»).

Оскільки жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QTс, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTс. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що можуть призводити до подовження інтервалу QT (таких як клас IA і III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») чи у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вроджений синдром подовженого QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомагніємія та серцеві захворювання, зокрема серцева недостатність, інфаркт міокарда або брадикардія).

Шлунково-кишковий тракт

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через 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, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Гепатобіліарна система

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності 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 ципрофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину цим 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 теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клоzapіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій у плазмі крові, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, які

приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив на результати лабораторних аналізів

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Лікування деяких інфекцій (наприклад запальних захворювань органів малого 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 добу до 750 мг двічі на добу | 7 -14 днів |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів | Загострення хронічного синуситу | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | 7 -14 днів |
| | Хронічний гнійний отит середнього вуха | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | 7 -14 днів |
| | Важкий перебіг отиту зовнішнього вуха | 750 мг двічі на добу | Від 28 днів до 3 місяців |
| Інфекції сечового тракту | Неускладнений цистит | Від 250 мг двічі на добу до 500 мг двічі на добу | 3 дні |
| | Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг | | |
| | Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит | 500 мг двічі на добу | 7 днів |
| | Ускладнений пієлонефрит | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | 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 добу до 750 мг двічі на добу | Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний) |
| Інфекції статевих органів | Гонококовий уретрит і цервіцит | Одноразова доза 500 мг | 1 день (одноразова доза) |
| | Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | 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 добу | 1 день |
| | Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1 | 500 мг двічі на добу | 5 днів |
| | Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i> | 500 мг двічі на добу | 3 дні |
| | Тифоїдна лихоманка | 500 мг двічі на добу | 7 днів |

| Показання | Добова доза, мг | Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину) |
|--|--|--|
| Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями | 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | Від 5 до 14 днів |
| Інфекції шкіри та м'яких тканин | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | Від 7 до 14 днів |
| Інфекції кісток та суглобів | Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу | 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 добу до 750 мг двічі на добу | Терапію слід продовжувати упродовж усього періоду нейтропенії |
| Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i> | Одноразова доза 500 мг | 1 день (одноразова доза) |
| Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту | 500 мг двічі на добу | 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) |
|---|---|--|
| Кістозний фіброз | 20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 750 мг | Від 10 до 14 днів |
| Ускладнені інфекції сечового тракту та пієло-нефрит | Від 10 мг/кг маси тіла двічі на добу до 20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 750 мг | Від 10 до 21 днів |
| Інші тяжкі інфекції | 20 мг/кг маси тіла двічі на добу, при максимумі 750 мг на одну 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:

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

У пацієнтів з печінковою недостатністю немає потреби у 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 і 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.

Діти.

Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам 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 ципрофлоксацину для дітей свідчать про частоту виникнення артропатії, яка, імовірно, пов'язана із застосуванням ципрофлоксацину (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів). Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані із застосуванням ципрофлоксацину, 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.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у 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 оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і при необхідності – підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини.

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

Побічні реакції.

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

Дані про побічні реакції на ципрофлоксацин, отримані у 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.

| Прояви з боку систем органів | Часто ($\geq 1/100$ до <1/10) | Нечасто ($\geq 1/1000$ до <1/100) | Поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до <1/1000) | Рідкісні ($\leq 1/10\ 000$) | Частота невідома (неможливо розрахувати за даними, що існують на даний момент) |
|---|--------------------------------------|---------------------------------------|--|---|---|
| Інфекції та інвазії | | Грибкові суперінфекції | Антибіотик-асоційований коліт (дуже рідко – з можливою летальністю) (див. розділ «Особливості застосування») | | |
| З боку системи кровотворення та лімфатичної системи | | Еозинофілія | Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія | Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечно для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя) | |

| Прояви з боку систем органів | Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) | Поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) | Рідкісні ($\leq 1/10\ 000$) | Частота невідома (неможливо розрахувати за даними, що існують на даний момент) |
|-----------------------------------|---|---|--|--|---|
| З боку імунної системи | | | Алергічні реакції, алергічний/ ангіоневротичний набряк | Анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби | |
| З боку метаболізму та харчування | | Анорексія | Гіперглікемія | | |
| Психічні розлади | | Психомоторна збудливість / тривожність | Сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації | Психотичні реакції (див. розділ «Особливості застосування») | |
| З боку нервової системи | | Головний біль, головокружіння, розлади сну, порушення смаку | Парестезії, дизестезії, гіпостезії, тремор, судоми (див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення | Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія | Периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування») |
| З боку органів зору | | | Порушення зору | Порушення кольорового сприйняття | |
| З боку органів слуху та лабіринту | | | Дзвін у вухах, втрата слуху/ порушення слуху | | |

| Прояви з боку систем органів | Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) | Поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) | Рідкісні ($\leq 1/10\ 000$) | Частота невідома (неможливо розрахувати за даними, що існують на даний момент) |
|--|---|---|---|--|---|
| З боку серця | | | Тахікардія | | Шлуночко-ва аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (torsades de pointes) * |
| Судинні розлади | | | Вазодилата- ція, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан | Васкуліт | |
| З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади | | | Диспное (включаючи астматичні стани) | | |
| З боку шлунково- кишкового тракту | Нудо- та, діарея | Блювання, біль у ділянці шлунка і кишечнику, абдоміналь- ний біль, диспептичні розлади, метеоризм | | Панкреатит | |
| З боку гепатобіліарної системи | | 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 застосу- вання») | |

| Прояви з боку систем органів | Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$) | Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$) | Поодинокі ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$) | Рідкісні ($\leq 1/10\ 000$) | Частота невідома (неможливо розрахувати за даними, що існують на даний момент) |
|--|---|--|---|---|---|
| З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини | | Висипання, свербіж, кропив'янка | Реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування») | Петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю) | |
| З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини | | М'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітині), артралгії | Міалгії, артрит, підвищення м'язового тонуусу і судом м'язів | М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування») | |
| З боку нирок та сечовидільної системи | | Порушення функції нирок | Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит | | |
| Розлади загального стану та реакції у місці введення | | Астенія, гарячка | Набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз) | | |
| Лабораторні показники | | Підвищення активності лужної фосфатази крові | Відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази | | |

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

Застосування дітям

Частота випадків артропатії, зазначена вище, ґрунтується на даних, одержаних у ході досліджень з 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, маніакальна реакція, атаксія, летаргія, сонливість, слабкість, нездужання, фобія, деперсоналізація, болючість слизової оболонки порожнини рота, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі, лімфаденопатія, збільшення рівня ліпази, суглобові порушення, загострення подагри, нефрит, поліурія, порушення сечовипускання, уретральна кровотеча, вагініт, ацидоз, біль у грудних залозах, носова кровотеча, набряк легень або гортані, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія, фототоксичні реакції, припливи, озноб, набряк обличчя, шиї, губ, кон'юнктиви, рук, шкірний кандидоз, гіперпігментація, пітливість, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, порушення смаку, ахроматопсія.

Побічні реакції на ципрофлоксацин, зареєстровані протягом постмаркетингового спостереження, включали: ажитацію, ексфоліативний 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.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник 1.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Дільниця № 42, 45, 46, с. Бачупалі, Кутбулапур Мандал, округ Ранга Редді, Андра Прадеш, Індія.

Виробник 2.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лімітед.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

с. Кхол, Налагар Роад, Бадді, округ Солан, Хімачал Прадеш, Індія.