

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ЄВРО

(CIPROFLOXACIN EURO)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка по 250 мг містить 297 мг ципрофлоксацину гідрохлориду, що відповідає 250 мг ципрофлоксацину;

1 таблетка по 500 мг містить 594 мг ципрофлоксацину гідрохлориду, що відповідає 500 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію диоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, тальк, Опадрі білий 33G28707.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою від білого до жовтувато-білого кольору (по 250 мг); таблетки у формі капсул, вкриті плівковою оболонкою, з рискою з одного боку, від білого до жовтувато-білого кольору (по 500 мг).

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

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

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією

в сироватці крові (C_{max}) і мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) і МІК.

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

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

Спектр антибактеріальної активності.

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

Рекомендації EUCAST

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteria</i>	£ 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> ¹	£ 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>	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки *	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольні точки для ципрофлоксацину стосуються терапії із застосуванням високих доз.

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

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

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

Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів
<u>Грампозитивні аеробні мікроорганізми</u> <i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Грамнегативні аеробні мікроорганізми</u> <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae*</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis*</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.*</i> <i>Shigella spp.*</i> <i>Vibrio spp.</i> <i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Mobiluncus</i>
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Chlamydia trachomatis</i> (\$) <i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$) <i>Mycoplasma hominis</i> (\$) <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
<u>Види, у яких можливий розвиток резистентності</u>
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Enterococcus faecalis</i> (\$) <i>Staphylococcus spp.*</i> (2)
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <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>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину</u>

<p><u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i></p>
<p><u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i></p>
<p><u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>За винятком зазначених вище</i></p>
<p><u>Інші мікроорганізми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>
<p>* Клінічна ефективність продемонстрована щодо чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями. Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС. (\$) Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності. (1) Дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами <i>Bacillus anthracis</i> 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 з обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю два місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг двічі на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки. (2) Метицилінрезистентний <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.</p>

Доклінічні дані з безпеки

Згідно з доклінічними даними, не виявлено 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 значущих рівнях експозиції. Дані фотомутагенності/фотоканцерогенності вказують на слабкий фотомутагенний або фотоонкогенний ефект ципрофлоксацину *in vitro* та в досліджах 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 (щурах, собаках) не виявили жодних ознак ушкодження хряща. У ході дослідження у 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 з верхнього відділу тонкого кишечника.

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

Одноразові дози 100-750 мг призводили до дозозалежних 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 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 крові незначний (20-30 %), він перебуває у 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 (M_1), сульфоципрофлоксацину (M_2), оксоципрофлоксацину (M_3) та формілципрофлоксацину (M_4). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж початкова сполука.

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

Виведення.

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

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному прийомі		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболіти (M_1 - M_4)	11,3	7,5

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

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

Діти.

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. Вивчення застосування ципрофлоксацину дітям не продемонструвало вікової залежності C_{max} і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг тричі на добу) значного підвищення C_{max} і AUC не спостерігалось. У десяти дітей з тяжким сепсисом віком до 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 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат 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, включно з бронхітом*;
 - бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - негоспітальна пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями*.

- Інфекції сечового тракту:
 - неускладнений гострий цистит*;
 - гострий пієлонефрит;
 - ускладнені інфекції сечового тракту;
 - бактеріальний простатит.
- Інфекції ураження статевої системи:
 - гонококовий уретрит і цервіцит, спричинений чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*;
 - орхоепідідиміт, зокрема спричинений чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*;
 - запальні захворювання тазових органів, зокрема спричинені чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*.
- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Злоякісний зовнішній отит.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Діти та підлітки

- Бронхолегеневі інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів з кістозним фіброзом.
- Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий 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»).

*Тільки у разі, якщо застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цієї інфекції, визнано неефективним або недоцільним.

Протипоказання.

Не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.

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

Препарати, які подовжують інтервал QT

Ципрофлоксацин, як і інші фторхінолони, слід призначати з обережністю пацієнтам, які отримують препарати, що подовжують інтервал QT (наприклад антиаритмічні засоби класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Формування хелатного комплексу

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатозв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру або карбонату лантану), 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_2 -рецепторів.

Харчові та молочні продукти

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

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.

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

Тизанідин

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину в плазмі крові (збільшення C_{\max} у 7 разів, діапазон – 4–21 раз; збільшення показника AUC у 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 у плазмі крові. При цьому збільшується 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.

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.

Антагоністи вітаміну К

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

Дулоксетин

Повідомлялося, 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»).

Ропінірол

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

Лідокаїн

Було показано, що у здорових осіб супутнє застосування ципрофлоксацину, помірному інгібітору 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.

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 та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

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 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), повідомляли 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) і певних нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Агомелатин

У клінічних дослідженнях було встановлено, що флувоксамін, сильний інгібітор ізофензиму CYP450 1A2, помірно пригнічує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-разового збільшення впливу агомелатину. Хоча немає доступних клінічних даних щодо можливої взаємодії з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, подібні ефекти можна очікувати при одночасному його застосуванні (див. «Цитохром P450» у розділі «Особливості застосування»).

Золпідем

Одночасне призначення ципрофлоксацину може збільшити рівень золпідему в крові, тому одночасне застосування цих препаратів не рекомендується.

Особливості застосування.

Необхідно уникати застосування ципрофлоксацину пацієнтам, у яких в минулому були серйозні побічні реакції при застосуванні лікарських засобів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризиків (див. також розділ «Протипоказання»).

Аневризма / розшарування аорти та регургітація серцевого клапана

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку аневризми або розшарування аорти при застосуванні фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку.

У пацієнтів, які приймали фторхінолони, спостерігалися випадки аневризми аорти та розшарування аорти, що супроводжувалися розривами аорти (включаючи летальні випадки) й інші побічні реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користі/ризиків і після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою аорти або розшаруванням аорти, або серцевою недостатністю в сімейному чи особистому анамнезі, або у разі наявності інших факторів ризику, а саме:

- фактори ризику як аневризми аорти і розшарування аорти, так і серцевої недостатності: захворювання сполучної частини, такі як синдром Марфана, судинний синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит;

- фактори ризику аневризми та розшарування аорти: судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз або синдром Шегрена;

- фактори ризику регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик розвитку аневризми та розшарування аорти, а також їх розриву підвищується у пацієнтів, які отримують лікування одночасно із системними кортикостероїдами.

У разі раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід порадишити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Також пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, нового нападу прискореного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

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

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

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

-

Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції статевої системи.

Фторхінолонрезистентні штами *Neisseria gonorrhoeae* можуть спричинити гонококовий уретрит, цервіцит, орхоепідідиміт та запальні захворювання тазових органів.

Відповідно, ципрофлоксацин слід застосовувати для лікування гонококового уретриту або цервіциту тільки за умови виключення у *Neisseria gonorrhoeae* резистентності до

ципрофлоксацину.

Емпіричну терапію ципрофлоксацином при орхоепідидиміті та запальних захворюваннях органів малого таза можна застосовувати лише у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, цефалоспоридами) за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність ципрофлоксацинрезистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*.

Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інфекції сечового тракту.

У країнах Європейського Союзу спостерігається різна резистентність до фторхінолонів з боку *Escherichia coli*, найпоширенішого збудника, що спричиняє інфекції сечовивідних шляхів. Під час призначення терапії лікарям рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

Вважається, що одноразові дози ципрофлоксацину, які можна застосовувати при неускладненому циститі у жінок у передклімактеричний період, є менш ефективними, ніж триваліша терапія препаратом. Цей факт необхідно враховувати, зважаючи на зростаючий рівень резистентності *Escherichia coli* до хінолонів.

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

Діти

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. В ході рандомізованого подвійно 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) частота виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів,

пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів), на 42-й день від початку застосування препарату була в межах 7,2 % та 4,6 % в основній групі та групі 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 із 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.

Застосування ципрофлоксацину дітям вивчали у віковій групі пацієнтів 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 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 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.

Запалення або розрив сухожиль може виникнути навіть протягом кількох місяців після закінчення лікування ципрофлоксацином. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушенням функції нирок, пацієнтів з трансплантацією органів або у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). Слід уникати супутнє застосування кортикостероїдів.

При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо проявляються ознаки тендинопатії.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс через можливе загострення симптоматики вказаного захворювання (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»).

Порушення зору

При погіршенні зору або при будь-якому відчутному впливі на очі слід негайно звернутися до лікаря.

Центральна нервова система

Хінолони спричиняють судом або знижують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до виникнення судом. Повідомлялося про випадки розвитку епілептичного статусу. 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.

Серцеві розлади

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, в тому числі ципрофлоксацин, пацієнтам з відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

- при спадковому синдромі подовження інтервалу QT;
- у випадку одночасного застосування препаратів, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);
- при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QTс, вони можуть

бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTc. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT.

Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Дисглікемія.

Як і при застосуванні усіх хінолонів, повідомляли про випадки змін з боку рівня глюкози в крові, серед яких були випадки як гіпоглікемії, так і гіперглікемії, що спостерігалися, як правило, у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. У пацієнтів з цукровим діабетом рекомендується ретельно контролювати рівень глюкози в крові.

Шлунково-кишковий тракт

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) може свідчити про розвиток антибіотикоасоційованого коліту (такого, що загрожує життю з можливим летальним наслідком) та потребувати невідкладного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад пероральний прийом ванкоміцину, 4 × 250 мг/добу). 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.

Порушення функції нирок.

Оскільки ципрофлоксацин виводиться переважно у незмінній формі нирками, у пацієнтів з порушенням функції нирок необхідно проводити корекцію дози згідно з зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози», щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

-

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 препарат (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 ципрофлоксацинрезистентних 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, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, агомелатину). 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.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції.

У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявних факторів ризику, повідомляли про тривалі (протягом місяців або років), інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції, які впливають на різні, а іноді на декілька одразу, системи організму (зокрема опорно-рухову, нервову, психіку та органи чуття). Застосування ципрофлоксацину слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції та слід звернутися до за консультацією до лікаря.

Периферична невропатія

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, були зареєстровані випадки сенсорної

або сенсомоторної полінейропатії, що призводять до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. У разі виникнення симптомів нейропатії, таких як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, пацієнтам, які лікуються препаратом, необхідно інформувати свого лікаря, щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Сполуки натрію

Цей лікарський засіб містить у своєму складі сполуки натрію. 1 таблетка 250 мг містить натрію крохмальгліколяту 15 мг, 1 таблетка 500 мг містить натрію крохмальгліколяту 30 мг. Слід дотримуватись обережності при застосуванні препарату пацієнтам, які дотримуються дієти з обмеженим вживанням натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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.

Доза визначається згідно з показанням, тяжкістю та місцем інфекції, чутливістю 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 застосування 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 застосування 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
	Злоякісний зовнішній отит	750 мг двічі на добу	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечового тракту (див. розділ «Особливості застосування»)	Неускладнений гострий цистит	Від 250 мг двічі на добу до 500 мг двічі на добу	3 дні
	Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг		
	Ускладнені інфекції сечового тракту	500 мг двічі на добу	7 днів
	Гострий 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
	Бактеріальний 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)

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)	
Інфекції статевих органів	Гонококовий уретрит і цервіцит, спричинений чутливими штамми <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 день (разова доза)	
	Орхоепідиміт, зокрема спричинений чутливими штамми <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , та запальні захворювання тазових органів, зокрема спричинені чутливими штамми <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Не менше 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема <i>Shigella spp.</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1, і емпіричне лікування тяжкої діареї мандрівників	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
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	Від 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	
Гарячка у пацієнтів із нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами/препаратом 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>	Разова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)	

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, що 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)
Бронхолегеневі інфекції, спричинені <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , у пацієнтів із кістозним фіброзом	20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	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 дня
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки у пацієнтів, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту	Від 10 мг/кг маси тіла двічі на добу до 15 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній разовій дозі 500 мг	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>
Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимумі 750 мг на добу	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]	Пероральна 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 проводили.

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 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 з безпеки ципрофлоксацину для дітей свідчать про частіше виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням ципрофлоксацину (відрізняється від клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів). Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані із застосуванням ципрофлоксацину, статистично незначуще. 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 в дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурію. Повідомлялося також про оборотню ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, наприклад промивання шлунка з наступним прийомом активованого вугілля, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і у разі необхідності підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Антациди, що містять у своєму складі кальцій або магній, теоретично мають знижувати всмоктування ципрофлоксацину при передозуванні.

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

У випадку передозування необхідно проводити симптоматичне лікування. Через можливе подовження інтервалу QT доцільним також є проведення ЕКГ-моніторингу.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли 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, отримані при пероральному та внутрішньовенному застосуванні ципрофлоксацину.

Побічні реакції, про які повідомляли під час застосування ципрофлоксацину, наведені нижче за системами та класами органів та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто

($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $\leq 1/1000$), дуже рідко

($\leq 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити з наявних даних).

Інфекції та інвазії: нечасто- грибкові суперінфекції, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко - з летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: нечасто - еозинофілія; рідко - лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія; дуже рідко - гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя),

пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя).

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

З боку метаболізму та харчування: нечасто – зниження апетиту, анорексія; рідко – гіперглікемія, гіпоглікемія; частота невідома – гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку ендокринної системи: частота невідома – синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАДГ).

Психічні розлади:* нечасто – психомоторна збудливість/тривожність; рідко – сплутаність свідомості і дезорієнтація, тривожність, патологічні сновидіння, депресія (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства), галюцинації; дуже рідко – психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»); частота невідома – манія, гіпоманія.

З боку нервової системи:* нечасто – головний біль, слабкість, запаморочення, розлади сну, порушення смаку; рідко – парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус див. розділ «Особливості застосування»), вертиго; дуже рідко – мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія, псевдопухлини мозку; частота невідома – периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору:* рідко – порушення зору(наприклад диплопія); дуже рідко – порушення кольорового сприйняття.

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

З боку серця: рідко – тахікардія; частота невідома – шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування», «Передозування»), піруетна тахікардія (*torsades de pointes*) (визначали переважно у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT).

*З боку судин**:* рідко – вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан; дуже рідко – васкуліт.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – нудота, діарея; нечасто – блювання, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм; рідко –антибіотикоасоційована діарея, включаючи псевдомембранозний коліт (дуже рідко – з летальним наслідком); дуже рідко – панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: нечасто – підвищення рівнів трансаміназ плазми крові та білірубіну; рідко – порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит; дуже рідко – некроз печінки (дуже рідко з прогресуванням до печінкової недостатності, що загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини: нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка; рідко – реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко – петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса —Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю); частота невідома – гострий генералізований екзематозний пустульоз (ГГЕП), медикаментозна реакція у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS-синдром).

З боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин:* нечасто – м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгії; рідко – міалгії, артрит, підвищення м'язового тонуусу і судом м'язів; дуже рідко – 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: нечасто – порушення функції нирок; рідко – ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит.

Розлади загального стану та реакції у місці введення:* нечасто – астенія, гарячка; рідко – набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня печінкових ферментів (активності лужної фосфатази крові, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня білірубину); рідко – відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази і ліпази, коливання рівнів глюкози крові (гіперглікемія, гіпоглікемія); частота невідома – підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (у пацієнтів, які отримують лікування антагоністами вітаміну К).

Застосування дітям

У дітей артропатія спостерігається частіше, ніж у дорослих (див. розділ «Особливості застосування»).

Також були повідомлення про такі побічні реакції на препарат як алергічний набряк, зменшення апетиту і кількості їжі, що вживається, порушення поведінки, гіперстезія, пухирі, погане самопочуття, 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.

Повідомлялося також про ажитацію, ексфоліативний дерматит, еритему, гіперстезію, 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, гамма-глутамілтрансферази крові, сечової кислоти, зменшення рівня гемоглобіну, геморагічний діатез, збільшення рівня моноцитів, лейкоцитоз, циліндрурію.

*У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, спостерігалися тривалі (протягом кількох місяців або років), інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні системи організму та органи чуття (у тому числі такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та запаху).

** У пацієнтів, які отримували фторхінолони, спостерігалися випадки аневризми аорти і розшарування аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), і випадки регургітації/недостатності будь-якого із серцевих клапанів.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 1 або по 10 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Юнік Фармасьютікал Лабораторіз (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютікалз Лтд.»).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Ділянка № 215-219, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Еріа, Панолі - 394 116, округ Бхарух, Індія.