

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

### ЦИПРОФЛОКСАЦИН-АСТРАФАРМ

(CIPROFLOXACIN-ASTRAPHARM)

#### **Склад:**

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кросповідон,

кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; покриття: гіпромелоза; поліетиленгліколь 6000; титану діоксид (E 171).

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

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки овальної форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого кольору, з рискою на одному боці.

#### **Фармакотерапевтична група.**

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

#### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Бактерицидна дія ципрофлоксацину як фторхінолонового антибактеріального засобу зумовлена здатністю пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу та топоізомеразу IV), які є необхідними для багатьох процесів життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

#### Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки

Ефективність головним чином залежить від співвідношення максимальної концентрації в сироватці крові ( $C_{\max}$ ) та мінімальної інгібіторної концентрації (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) і МІК.

## Механізм резистентності

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у топоізомеразі IV і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Ступінь перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими фторхінолонами, що є наслідком вищевказаного, буває різною. Одиночні мутації, як правило, не призводять до клінічної резистентності, однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до кількох або всіх представників класу фторхінолонів.

Такі механізми резистентності, як непроникність та/або ефлюксний насос, можуть мати різний вплив на чутливість до фторхінолонів, що залежить від фізико-хімічних властивостей різних представників вказаного класу та спорідненості транспортних систем для кожної діючої речовини. Всі *in vitro* механізми резистентності загалом спостерігаються у клінічних ізолятах. Механізми резистентності, що інактивують інші антибактеріальні засоби, такі як бар'єр проникності (притаманно для *Pseudomonas aeruginosa*), та ефлюксні механізми можуть впливати на чутливість до ципрофлоксацину.

Повідомлялося про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої *qnr* геном.

-

## Спектр антибактеріальної активності

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

### Рекомендації EUCAST

Таблиця 1

| Мікроорганізми                                                | Чутливі     | Резистентні |
|---------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                     | £ 0,5 мг/л  | > 1 мг/л    |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                                       | £ 0,5 мг/л  | > 1 мг/л    |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                     | £ 1 мг/л    | > 1 мг/л    |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>                       | £ 1 мг/л    | > 1 мг/л    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i> | £ 0,5 мг/л  | > 0,5 мг/л  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                  | £ 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    |

<sup>1</sup> *Staphylococcus spp.* – контрольні точки для ципрофлоксацину мають стосуватися 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 локальна 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 такі роди та види бактерій (для виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <u>Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u><br><i>Bacillus anthracis</i> (1)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u><br><i>Aeromonas</i> spp.<br><i>Brucella</i> spp.<br><i>Citrobacter koseri</i><br><i>Francisella tularensis</i><br><i>Haemophilus ducreyi</i><br><i>Haemophilus influenzae</i> *<br><i>Legionella</i> spp.<br><i>Moraxella catarrhalis</i> *<br><i>Neisseria meningitidis</i><br><i>Pasteurella</i> spp.<br><i>Salmonella</i> spp.*<br><i>Shigella</i> spp.*<br><i>Vibrio</i> spp.<br><i>Yersinia pestis</i>                                                                                                                                                  |
| <u>Анаеробні мікроорганізми</u><br><i>Mobiluncus</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <u>Інші мікроорганізми</u><br><i>Chlamydia trachomatis</i> (§)<br><i>Chlamydia pneumoniae</i> (§)<br><i>Mycoplasma hominis</i> (§)<br><i>Mycoplasma pneumoniae</i> (§)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <u>Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u><br><i>Enterococcus faecalis</i> (§)<br><i>Staphylococcus</i> spp.* (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u><br><i>Acinetobacter baumannii</i><br><i>Burkholderia cepacia</i> *<br><i>Campylobacter</i> spp.*<br><i>Citrobacter freundii</i> *<br><i>Enterobacter aerogenes</i><br><i>Enterobacter cloacae</i> *<br><i>Escherichia coli</i> *<br><i>Klebsiella oxytoca</i><br><i>Klebsiella pneumoniae</i> *<br><i>Morganella morganii</i> *<br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> *<br><i>Proteus mirabilis</i> *<br><i>Proteus vulgaris</i> *<br><i>Providencia</i> spp.<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> *<br><i>Pseudomonas fluorescens</i><br><i>Serratia marcescens</i> * |
| <u>Анаеробні мікроорганізми</u><br><i>Peptostreptococcus</i> spp.<br><i>Propionibacterium acnes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Аеробні грампозитивні мікроорганізми<br><i>Actinomyces</i><br><i>Enterococcus faecium</i><br><i>Listeria monocytogenes</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Аеробні грамнегативні мікроорганізми<br><i>Stenotrophomonas maltophilia</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Анаеробні мікроорганізми<br>За винятком зазначених вище                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Інші мікроорганізми<br><i>Mycoplasma genitalium</i><br><i>Ureaplasma urealyticum</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| * Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями<br>Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.<br>( <sup>s</sup> ) Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності<br>(1) Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами <i>Bacillus anthracis</i> ; ці дослідження доводять, що прийом антибіотиків одразу після контакту з патогеном допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину базуються переважно на даних чутливості <i>in vitro</i> у тварин разом з обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю 2 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.<br>(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 ізолятах. |

#### Доклінічні дані з безпеки.

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

#### Фармакокінетика.

##### Абсорбція.

Після перорального застосування таблеток ципрофлоксацину у дозі 250 мг або 500 мг, або 750 мг ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкого кишечника. Максимальна концентрація у сироватці крові досягається через 1-2 години.

Одноразова доза 100-750 мг призводила до дозозалежної максимальної сироваткової концентрації в діапазоні 0,56-3,7 мг/л. Сироваткова концентрація зростає пропорційно при дозі до 1000 мг.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %. У разі застосування перорально 500 мг ципрофлоксацину кожні 12 годин загальна площа під кривою концентрація/час була 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 %). Ципрофлоксацин знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі і має значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла; досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та у тканинах сечостатевого органу (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

#### Біотрансформація.

Були зафіксовані низькі концентрації таких чотирьох метаболітів: дезетиленипрофлоксацину ( $M_1$ ), сульфоципрофлоксацину ( $M_2$ ), оксоципрофлоксацину ( $M_3$ ) та форміліпрофлоксацину ( $M_4$ ). 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 нирками і менше – через кишечник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб з нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Таблиця 2

| Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному застосуванні |                 |             |
|------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
| Речовини                                                         | 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 високій концентрації присутній у жовчі.

#### Діти.

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. У ході досліджень з участю дітей не спостерігалось вікової залежності  $C_{max}$  і AUC (у дітей віком від 1 року). Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг 3 рази на добу) значного підвищення  $C_{max}$  і AUC не спостерігалось. У дітей віком до 1 року з тяжким сепсисом показник  $C_{max}$  становив 6,1 мг/л (діапазон 4,6-8,3 мг/л) після

одногодинної 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 11-23,8 мг\*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться у межах норми, яка була зафіксована у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до 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.***

Для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»). Перед початком терапії необхідно 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 (при загостренні ХОЗЛ ципрофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій);
- бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
- негоспітальна пневмонія.

Хронічний гнійний отит середнього вуха.

Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.

Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.

Інфекції сечового тракту:

- неускладнений гострий цистит.

При неускладненому гострому циститі ципрофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування таких інфекцій;

гострий пієлонефрит;

ускладнені інфекції сечового тракту;

бактеріальний простатит.

Інфекційні ураження статеві системи:

- гонококовий уретрит і цервіцит, спричинений чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*;
- орхоепідидиміт, зокрема спричинений чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*;
- запальні захворювання органів малого таза, 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.

- Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна застосовувати для терапії пацієнтів із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією.

#### Діти та підлітки

- Бронхолегеневі інфекції, спричинені синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*) у пацієнтів із 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 лікар, який має досвід лікування кістозного фіброзу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Фармакодинаміка» і «Особливості застосування»).

## ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших лікарських засобів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

## ***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, антипсихолітики) (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Формування хелатного комплексу.*

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони і мінеральні добавки (наприклад кальцій, магній, алюміній, залізо), фосфатозв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру або карбонату лантану), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (таких як диданозин у таблетках), що містять магній, алюміній або кальцій, абсорбція ципрофлоксацину знижується. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до, або принаймні через 4 години після прийому цих препаратів. Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів

H<sub>2</sub>-рецепторів.

### *Харчові, у т. ч. молочні продукти.*

Кальцій у складі харчових продуктів незначною мірою 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 знижуватися.

### *Пробенецид.*

Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування пробенециду та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації

ципрофлоксацину у сироватці крові.

#### *Метоклопрамід.*

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину (пероральної форми), 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 застосовувати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). Відомо, що при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину збільшується концентрація тизанідину у 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 застосуванні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом, тому їх одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Теофілін.*

Одночасне застосування ципрофлоксацину і теофіліну 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 та навіть мати летальний наслідок. Тому при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та теофіліну слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та у разі необхідності знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Інші похідні ксантину.*

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та кофеїну або пентоксифіліну (окспентифіліну) повідомляли про підвищення концентрацій похідних 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 сироватки крові при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну сироватки крові у цих пацієнтів.

#### *Антагоністи вітаміну К.*

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. 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 застосування ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

#### *Дулоксетин.*

Повідомляли, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флуоксамін, 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.*

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

#### *Лідокаїн.*

Було показано, що у здорових добровольців одночасне застосування ципрофлоксацину, помірного 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, при одночасному 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. Рекомендується здійснювати клінічний нагляд та відповідну корекцію дози

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

#### *Силденафіл.*

$C_{\max}$  і AUC силденафілу збільшилися приблизно в 2 рази у здорових добровольців після одночасного перорального застосування 50 мг силденафілу та 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні ципрофлоксацину із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

#### *Агомелатин*

У клінічних дослідженнях було встановлено, що флувоксамін, як сильний інгібітор ізоферменту CYP450 1A2, помітно 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 застосуванні (див. розділ «Особливості застосування. Цитохром P450»).

#### Золпідем

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

### **Особливості застосування.**

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

Слід уникати застосування ципрофлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолон або фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних видів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

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

*Тяжкі 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 вказаних інфекцій 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 статеві системи.*

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

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 цефалоспоринами), за винятком клінічних ситуацій, коли виключена 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. У разі призначення терапії лікарям рекомендується враховувати локальну поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

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

*Інтраабдомінальні інфекції.*

Дані щодо ефективності 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 пацієнтам 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. 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 із застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів), на 42-й день від початку застосування препарату у межах

7,2 % та 4,6 % для основної групи та групи порівняння відповідно. Частота виникнення артропатії, пов'язаної з препаратом, через 1 рік спостереження була 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 дослідження було включено дітей 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 із застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження.

За даними клінічних досліджень оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям віком 1-17 років.

### *Інші специфічні тяжкі інфекції.*

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане за результатами мікробіологічного дослідження у разі інших тяжких інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки співвідношення користь/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 досліджень, а клінічний досвід обмежений. Тому

до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

#### *Підвищена чутливість до препарату.*

У деяких випадках підвищена чутливість 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, у 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 разі неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину.

#### *Тендиніт та розрив сухожиль*

При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, навіть 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 або у пацієнтів, які одночасно застосовують 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 через можливе загострення симптоматики вказаного захворювання (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *Порушення зору*

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

#### *Фоточутливість.*

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

#### *Центральна нервова система.*

Відомо, що ципрофлоксацин, як і інші хінолони, може спричиняти судоми або

знижувати поріг судомної готовності. Повідомляли про випадки розвитку епілептичного статусу. 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 застосування ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У цих випадках застосування ципрофлоксацину слід припинити.

#### *Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно незворотні побічні реакції*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (кілька місяців або років) інвалідизуючих та потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи організму (опорно-руховий апарат, нервову систему, психіку та органи чуття).

Застосування ципрофлоксацину слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід звернутися за консультацією до лікаря.

#### *Периферична нейропатія*

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, включаючи ципрофлоксацин, повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестенії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують ципрофлоксацин, слід поінформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо розвиваються симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

#### *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 разі 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, гіпомагніємія);
- у разі наявності захворювань серця (наприклад, серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть проявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QTс. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, цим групам хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

### *Гіпоглікемія.*

Як і у випадку з іншими фторхінолонами, при застосуванні ципрофлоксацину можлива зміна концентрації глюкози в крові, включаючи гіпо- та гіперглікемію. На тлі терапії ципрофлоксацином дисглікемія частіше може виникати у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують супутню терапію пероральними гіпоглікемічними препаратами (наприклад, препаратами сульфонілсечовини) або інсуліном. При застосуванні ципрофлоксацину у таких пацієнтів зростає ризик розвитку гіпоглікемії, аж до гіпоглікемічної коми. Необхідно інформувати пацієнтів про симптоми гіпоглікемії (сплутаність свідомості, запаморочення, посилення апетиту, головний біль, нервозність, відчуття серцебиття або почастішання пульсу, блідість шкірних покривів, піт, тремтіння, слабкість). Якщо у пацієнта розвивається гіпоглікемія, необхідно негайно припинити лікування ципрофлоксацином та розпочати відповідну терапію. У цих випадках рекомендується перейти на терапію іншим антибіотиком, відмінним від фторхінолонів, якщо це можливо. При проведенні лікування ципрофлоксацином у пацієнтів літнього віку та у пацієнтів із цукровим діабетом рекомендується ретельний моніторинг концентрації глюкози у крові (див. розділ «Побічні реакції»).

### *Дисглікемія*

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомляли про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію (див. розділ «Побічні реакції»), що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельний контроль рівня глюкози у крові.

### *Шлунково-кишковий тракт.*

Виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) може свідчити про розвиток антибіотикасоційованого коліту (такого, що загрожує життю, з можливим летальним наслідком) та потребувати невідкладного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках застосування ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати відповідну терапію. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані у вказаній клінічній ситуації.

### *Нирки та сечовидільна система.*

Повідомляли про кристалурію, пов'язану із 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 незміненій формі нирками, пацієнтам з порушенням функції нирок необхідно проводити корекцію дози згідно з зазначеними у розділі «Спосіб застосування та дози» рекомендаціями, щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

### *Гепатобіліарна система.*

При застосуванні ципрофлоксацину повідомляли про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожує життю пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи будь-яких симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки) лікування слід припинити.

### *Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.*

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину таким 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 пригнічує CYP1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно застосованих речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину). Одночасне застосування ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Отже, за пацієнтами, які застосовують 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 застосування 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 tuberculosis* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибнонегативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

### *Аневризма та дисекція аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця*

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та дисекції аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального

клапанів після застосування фторхінолонів. Повідомляли про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтів із позитивним сімейним анамнезом аневризми чи вродженою вадою серцевих клапанів, або у пацієнтів з існуючим діагнозом аневризми та/або дисекції аорти, або захворюванням серцевого клапану, або за наявності інших факторів ризику або сприятливих умов

- як і для аневризми та дисекції аорти, так і при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, порушення сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса-Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит, ) або додатково
- при аневризмі та дисекції аорти (наприклад, судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, або відомий атеросклероз, або синдром Шегрена) або додатково
- при регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит). Ризик аневризми і дисекції аорти та їх розрив може бути підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

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

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

#### Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium tuberculosis* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибнонегативних 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. У період вагітності з метою запобігання небажаних впливів на плід слід уникати застосування ципрофлоксацину.

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 плода/новонароджених.

**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.

Ципрофлоксацин може впливати на здатність пацієнта керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами через реакції з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими 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 – відповідно до маси 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 пацієнти.

Таблиця 3

| Показання                         |                                        | Добова доза (мг)                                        | Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину) |
|-----------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції нижніх дихальних шляхів  |                                        | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу  | 7-14 днів                                                                                          |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів | Загострення хронічного синуситу        | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг *<br>2 рази на добу | 7-14 днів                                                                                          |
|                                   | Хронічний гнійний отит середнього вуха | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу  | 7-14 днів                                                                                          |
|                                   | Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха  | 750 мг* 2 рази на добу                                  | Від 28 днів до 3 місяців                                                                           |

|                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                    |                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Інфекції сечового тракту (див. розділ «Особливості застосування») | Неускладнений цистит                                                                                                                                                     | Від 250 мг 2 рази на добу до 500 мг 2 рази на добу                 | 3 дні                                                                                                                       |
|                                                                   |                                                                                                                                                                          | Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг |                                                                                                                             |
|                                                                   | Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит                                                                                                                            | 500 мг 2 рази на добу                                              | 7 днів                                                                                                                      |
|                                                                   | Ускладнений пієлонефрит                                                                                                                                                  | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Не менше 10 днів, при дозах деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцесі) лікування можна продовжити понад 21 день |
|                                                                   | Простатит                                                                                                                                                                | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний)                                                                 |
| Інфекції статевих органів                                         | Гонококовий уретрит і цервіцит                                                                                                                                           | Разова доза 500 мг                                                 | 1 день (разова доза)                                                                                                        |
|                                                                   | Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза                                                                                                              | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Не менше 14 днів                                                                                                            |
| Інфекції травного тракту та інтраабдомінальні інфекції            | Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема <i>Shigella spp.</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> , тип I, і емпіричне лікування тяжкої діареї мандрівників | 500 мг 2 рази на добу                                              | 1 день                                                                                                                      |
|                                                                   | Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип I                                                                                                                   | 500 мг 2 рази на добу                                              | 5 днів                                                                                                                      |
|                                                                   | Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>                                                                                                                                | 500 мг 2 рази на добу                                              | 3 дні                                                                                                                       |
|                                                                   | Тифоїдна гарячка                                                                                                                                                         | 500 мг 2 рази на добу                                              | 7 днів                                                                                                                      |
|                                                                   | Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями                                                                                                        | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Від 5 до 14 днів                                                                                                            |
|                                                                   |                                                                                                                                                                          |                                                                    |                                                                                                                             |
| Інфекції шкіри та м'яких тканин                                   |                                                                                                                                                                          | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Від 7 до 14 днів                                                                                                            |
| Інфекції кісток та суглобів                                       |                                                                                                                                                                          | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу             | Максимально 3 місяці                                                                                                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                        |                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Пацієнти із нейтропенією та гіпертермією у разі підозри щодо бактеріального інфекційного генезу гарячки.<br>Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами/препаратом згідно з офіційними рекомендаціями                          | Від 500 мг 2 рази на добу до 750 мг*<br>2 рази на добу | Терапію слід продовжувати упродовж усього період нейтропенії      |
| Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                                                                                       | Разова доза 500 мг                                     | 1 день (разова доза)                                              |
| 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 швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту | 500 мг 2 рази на добу                                  | 60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i> |

Діти.

Таблица 4

| Показання                                                                                                                                                                                                                                                                             | Добова доза (мг)                                                                                                 | Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину) |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кістозний фіброз                                                                                                                                                                                                                                                                      | 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій дозі 750 мг*                                          | Від 10 до 14 днів                                                                                  |
| Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит                                                                                                                                                                                                                                    | Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій 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.<br>Застосування препарату слід розпочинати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту | Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази 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 2 рази на добу при максимумі 750 мг* на одну дозу                                             | Відповідно до типу інфекцій                                                                        |

\*Застосовувати препарати ципрофлоксацину у відповідному дозуванні.

### Пацієнти літнього віку.

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, відповідно до тяжкості інфекції та кліренсу креатиніну.

### Ниркова та печінкова недостатність.

Рекомендовані початкові та підтримуючі дози для пацієнтів із порушеною нирковою функцією

Таблиця 5

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

Немає потреби змінювати дозування ципрофлоксацину пацієнтам з печінковою недостатністю.

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

-

### Спосіб застосування.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи, 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 у разі нездатності пацієнта 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 необхідно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину повинен проводити лікар із досвідом ведення дітей та підлітків, хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції.

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин.

Лікування дітей ципрофлоксацином 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, підвищену втомлюваність, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Повідомляли також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендований моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і в 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 разі передозування необхідно проводити симптоматичне лікування. Через можливе подовження інтервалу QT доцільним також є проведення ЕКГ-моніторингу.

### **Побічні реакції.**

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції як нудота та діарея.

Дані про побічні реакції на ципрофлоксацин, отримані у процесі клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження (пероральний, парентеральний та послідовний способи застосування), наведено нижче.

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

*Інфекції та інвазії:* нечасто – грибкові суперінфекції.

*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 (небезпечне для життя).

*З боку імунної системи:* рідко – алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк; дуже рідко – анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя)<sup>1</sup>,

реакції, подібні до сироваткової хвороби.

*З боку ендокринної системи:* частота невідома – синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (НІСАГ).

*З боку метаболізму та харчування:* нечасто – анорексія; рідко – гіперглікемія, гіпоглікемія<sup>1</sup>; частота невідома – гіпоглікемічна кома<sup>1</sup>.

*З боку психіки*<sup>1, 2</sup>: нечасто – психомоторна збудливість/тривожність; рідко – сплутаність свідомості і дезорієнтація, тривожність, патологічні сновидіння, депресія (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації; дуже рідко – психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства)<sup>1</sup>; частота невідома – манія, гіпоманія.

*З боку нервової системи*<sup>1, 2</sup>: нечасто – головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку; рідко – парестезія, дизестезія, гіпестезія, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус)<sup>1</sup>, вертиго; дуже рідко – мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюхового нерва, внутрішньочерепна гіпертензія, псевдопухлини мозку; частота невідома – периферична нейропатія та полінейропатія<sup>1</sup>.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто – нудота, діарея; нечасто – блювання, біль у ділянці шлунка та кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм; рідко – антибіотико-асоційована діарея, включаючи псевдомембранозний коліт (дуже рідко – з можливим летальним наслідком)<sup>1</sup>; 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 може прогресувати до печінкової недостатності, що загрожує життю)<sup>1</sup>.

*З боку органів зору*<sup>1, 2</sup>: рідко – порушення зору (наприклад, диплопія); дуже рідко – порушення кольорового сприйняття.

*З боку органів слуху та лабіринту*<sup>1, 2</sup>: рідко – дзвін у вухах, втрата слуху/порушення слуху.

*З боку серцево-судинної системи*<sup>1, 3</sup>: рідко – тахікардія, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан; дуже рідко – васкуліт; частота невідома – шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія (*torsades de pointes*)<sup>1, 4</sup>.

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

*З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини:* нечасто – висипання, свербіж, кропив'янка; рідко – реакції фоточутливості<sup>1</sup>; 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 екзантематозний пустульоз (AGEP), медикаментозна реакція у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS-синдром).

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини*<sup>1, 2</sup>: нечасто – м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгія; рідко – міалгія, артрит, підвищення м'язового тону, судом м'язів; дуже рідко – м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллового)<sup>1</sup>, загострення симптомів міастенії гравіс<sup>1</sup>.

*З боку нирок та сечовидільної системи*: нечасто – порушення функції нирок; рідко – ниркова недостатність, гематурія, кристалурія<sup>1</sup>, тубулоінтерстиціальний нефрит.

*Розлади загального стану та реакції у місці введення*<sup>1, 2</sup>: нечасто – астенія, гарячка; рідко – набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

*Лабораторні показники*: нечасто – підвищення активності лужної фосфатази крові; рідко – підвищення активності амілази; частота невідома – підвищення рівня міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) (у пацієнтів, які отримують лікування антагоністами вітаміну К).

<sup>1</sup>Див. розділ «Особливості застосування».

<sup>2</sup>Повідомляли про деякі випадки дуже рідкісних, тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи органів (у тому числі такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією та невралгією, втомлюваність, психіатричні симптоми (в т.ч. розлади сну, тривожність, панічні атаки, депресія та суїцидальні думки), порушення пам'яті і концентрації, а також порушення слуху, порушення зору, смаку та нюху), пов'язаних із застосуванням хінолонів і фторхінолонів, незалежно від наявності факторів.

<sup>3</sup>У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомляли про випадки аневризми та розшарування аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).

<sup>4</sup>Ці реакції фіксувалися під час постмаркетингового періоду і спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT.

## *Діти*

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»).

### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосування цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: [https / aisf.dec.gov.ua](https://aisf.dec.gov.ua).

### **Термін придатності.**

3 роки.

### **Умови зберігання.**

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

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

### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

### **Виробник.**

ТОВ «АСТРАФАРМ».

### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.