ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

(CIPROFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин;

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Спектр дії препарату включає такі види грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів: *E.coli, Shigella, Salmonella, Citrobacter, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Hafnia, Edwardsiella,*

Proteus (індолпозитивні та індолнегативні), *Providencia, Morganella, Providencia, Yersinia, Vibrio, Aeromonas, Plesiomonas, Pasteurella, Haemophilus, Campylobact, Pseudomonas, Legionella, Neisseria, Moraxella, Branhamella, Acinetobacter, Brucella, Staphylococcus, Streptococcus agalactiae, Listeria, Corynebacterium, Chlamydia*, а також плазмідні форми бактерій. Різну чутливість проявляють *Gardnerella, Flavobacterium, Alciligenes, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Mycoplasma hominis, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum*. Анаероби за деяким винятком помірно чутливі (*Peptococcus, Peptostreptococcus*) або стійкі (*Bacteroides*). Ципрофлоксацин ефективний щодо

бактерій, які продукують β-лактамази. Ципрофлоксацин активний щодо збудників, резистентних практично до всіх антибіотиків, сульфаніламідних і нітрофуранових препаратів. Найчастіше резистентні: *Streptococcus faecium, Ureaplasma uralyticum, Nocardia asteroides, Treponema pallidum*. Резистентність до препарату розвивається повільно і поступово.

Фармакокінетика.

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

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Ципрофлоксацин 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:

- негоспітальна пневмонія.

· Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями*.

· Інфекції середнього вуха (хронічний гнійний отит середнього вуха).

· Неускладнений гострий цистит*.

· Гострий пієлонефрит.

· Ускладнені інфекції сечового тракту.

· Бактеріальний простатит.

· Гонококовий уретрит і цервіцит.

· Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae.*

· Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae.*

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

· Інфекції шлунково-кишкового тракту (лікування діареї мандрівників).

· Інтраабдомінальні інфекції.

· Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.

· Інфекції кісток та суглобів.

· Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

· Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

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

Діти та підлітки

· Бронхолегеневі інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів з кістозним фіброзом. (У клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 5 до 17 років).

· Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий пієлонефрит. (У клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 1 до 17 років).

· Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Лікування повинен розпочинати лише лікар, який має досвід лікування кістозного

фіброзу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антиаритмічних препаратів класу Ia або III, трициклічних антидепресантів, макролідів, антипсихотиків, оскільки ципрофлоксацин має адитивний ефект при подовженні інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Це обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H_2-рецепторів.

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

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

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

Омепразол. Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять омепразол, призводить до незначного зниження C_{max} і показника «площа під кривою співвідношення концентрація-час (AUC)» ципрофлоксацину.

Тизанідин. Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції. Тому одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять тизанідин, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Теофілін. Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну у плазмі крові, що може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину. Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомляли про підвищення концентрації цих ксантинів у сироватці крові.

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

Нестероїдні протизапальні засоби. Дослідження на тваринах показали, що комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (окрім ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Циклоспорин. При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та циклоспорину спостерігалося транзиторне підвищення концентрації сироваткового креатиніну. Тому таким пацієнтам необхідний регулярний контроль показника концентрації сироваткового креатиніну (двічі на тиждень).

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

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

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

Лідокаїн. Дослідження з участю здорових добровольців показали, що одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн та ципрофлоксацин, інгібітор ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до зменшення кліренсу лідокаїну, який був введений внутрішньовенно,

на 22 %. Хоча лідокаїн добре переноситься, після одночасного застосування його з ципрофлоксацином може спостерігатися певна взаємодія, яка може супроводжуватися побічними реакціями.

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

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

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

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування ципрофлоксацину пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції в минулому при застосуванні хінолону або препаратів, що містять фторхінолон (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування цих пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки користі/ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Переваги від лікування ципрофлоксацином, особливо у випадку нетяжких інфекцій, необхідно оцінювати, беручи до уваги інформацію, яка міститься у цьому розділі.

Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції.

У пацієнтів, які отримували хіноліни та фторхінолони незалежно від віку, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років) інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні, іноді множинні системи організму (опорно-рухову, нервову, психічну та органів чуття) та наявні фактори ризику.

Ципрофлоксацин слід негайно припинити при перших ознаках або симптомах будь-якої серйозної побічної реакції, пацієнтам слід порадити звернутися за консультацією до лікаря.

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

Для лікування тяжких інфекцій, інфекцій, спричинених стафілококами або

анаеробними бактеріями, ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами.

Пневмококи. Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування пневмококових інфекцій через недостатню ефективність щодо бактерій групи *Streptococcus pneumoniae*.

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

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Кардіальні порушення. Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричиняти пролонгацію інтервалу QT (наприклад антиаритмічні препарати класу Ia або III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики), та хворим із факторами ризику зазначених станів (наприклад, пролонгація QT в анамнезі, некоригована гіпокаліємія).

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. Повідомлялось 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.

Діти та підлітки. Аналіз наявних даних щодо безпеки застосування ципрофлоксацину дітям, більшість із яких страждали на муковісцидоз, не надав жодних доказів пошкодження хрящової тканини або суглобів, асоційованого з лікуванням. Застосування ципрофлоксацину за іншими показаннями, окрім лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (віком 5-17 років), лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E.coli* (віком 1-17 років), і сибірської виразки після контакту не вивчали. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

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

Підвищена чутливість до препарату. У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого застосування ципрофлоксацину, про що слід негайно повідомити лікаря.

У поодиноких випадках анафілактичні/анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до стану шоку, що загрожує життю пацієнта. У деяких випадках вони спостерігаються вже після першого застосування ципрофлоксацину. У цих випадках прийом ципрофлоксацину необхідно призупинити і негайно провести медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

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

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

Clostridium Difficile продукує токсини А і В, які сприяють розвитку антибіотико-асоційованої діареї. *Clostridium Difficile* продукує велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та летальності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії. Необхідно пам’ятати про можливість виникнення антибіотико-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотико-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium Difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотико-асоційованої діареї,

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

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

М'язово-скелетна система. Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль та розладами, пов'язаними із застосуванням хінолінів в анамнезі. Незважаючи на це, у рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам може бути призначений ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо Ахіллового сухожилля), іноді двобічний, у перші 48 годин лікування. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку або у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Нервова система. Хворі на епілепсію і пацієнти, які мають в анамнезі порушення функції центральної нервової системи (наприклад, зниження судомного порогу, судоми в анамнезі, зменшення інтенсивності церебрального кровообігу, зміни у структурі головного мозку або інсульт), можуть приймати ципрофлоксацин, тільки якщо очікувана користь переважає можливий ризик, оскільки такі хворі належать до групи ризику через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи.

У деяких випадках побічні реакції з боку центральної нервової системи спостерігаються вже після першого застосування ципрофлоксацину. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до стану, що загрожує життю пацієнта. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і негайно повідомити лікаря.

Периферична невропатія

У пацієнтів, які приймали хінолони, включаючи ципрофлоксацин, спостерігалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводить до парестезії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які приймають ципрофлоксацин, рекомендується повідомити лікаря про розвиток таких симптомів невропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, перш ніж продовжувати лікування, для попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Шкіра і підшкірна клітковина. Було доведено, що ципрофлоксацин спричиняє виникнення реакцій фоточутливості, тому пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні уникати інтенсивного сонячного світла або ультрафіолетового опромінення. При виникненні реакцій фоточутливості (подібних до сонячних опіків) терапію ципрофлоксацином слід припинити.

Цитохром Р450. Відомо, що ципрофлоксацин є інгібітором помірної дії ферментів 1А2 цитохрому Р450. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, які метаболізуються аналогічним ферментним шляхом (таких як теофілін, метилксантин, кофеїн, дулоксетин, клозапін). Збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові пов'язане з пригніченням їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином, що може спричинити специфічні побічні ефекти.

Зміна рівня глюкози в крові.

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

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 від пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

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

Діарея мандрівника.

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

Інфекції кісток та суглобів.

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

Легенева форма сибірської виразки.

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

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс.

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується.

Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі. Клінічні випробування включали дітей та

підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід існує у лікуванні дітей віком від 1 до 5 років.

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

Тендиніт і розрив сухожиль.

Тендиніт і розрив сухожилля (не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля збільшується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією цілісних органів та пацієнтів, які лікувалися одночасно кортикостероїдами. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючий набряк, запалення) лікування препаратом слід припинити, а також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену (і) кінцівку (и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

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

Резистентність. Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлоксацин-резистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Період годування груддю.

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозу визначати згідно з показанням, тяжкістю та місцем інфекції, чутливістю організму(організмів) збудника(збудників) до ципрофлоксацину, нирковою функцією пацієнта, а у дітей та підлітків – згідно з масою тіла.

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

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

Лікування деяких інфекцій (наприклад запальних захворювань органів малого таза, інтра-абдомінальних інфекцій, інфекцій у пацієнтів із нейтропенією, інфекцій кісток та суглобів) може вимагати одночасного призначення інших необхідних антибактеріальних препаратів залежно від виду виявлених патогенів.

Дорослі

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може вклю-чати початкове паренте-ральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями	Негоспітальна пневмонія	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	7 -14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грам-негативними бактеріями	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	7 -14 днів

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може вклю-чати початкове паренте-ральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції середнього вуха	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	7 -14 днів
Інфекції сечового тракту	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 клініч-них 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)
Інфекції статевих органів	Гонококовий уретрит і цервіцит	Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)
	Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Не менше 14 днів
	Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Не менше 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтра-абдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема *Shigella* spp., окрім *Shigella dysenteriae,* тип 1, і тяжка діарея мандрівника, як емпіричне лікування	500 мг двічі на добу	1 день
	Діарея, спричинена *Shigella dysenteriae,* тип 1	500 мг двічі на добу	5 днів
	Діарея, спричинена *Vibrio cholerae*	500 мг двічі на добу	3 дні
	Тифоїдна пропасниця	500 мг двічі на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м’яких тканин, спричинені грам негативними бактеріями		Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Від 7 до 14 днів

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може вклю-чати початкове паренте-ральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції кісток та суглобів	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Максимально 3 місяці
Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин необхідно засто-совувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Терапію слід продов-жувати упродовж усього періоду нейтропенії
Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту	500 мг двічі на добу	60 днів з дня підтвердженого контакту з *Bacillus anthracis*

–

Діти та підлітки

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Бронхолегеневі інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів з 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 гострий 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 днів
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.	10-15 мг/кг маси тіла двічі на добу; максимальна разова доза 500 мг	60 діб з дня підтвердженого контакту з *Bacillus anthracis*

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, обрану згідно з тяжкістю інфекції та

кліренсом креатиніну пацієнта.

Ниркова та печінкова недостатність

Рекомендовані початкові та підтримуючі дози для пацієнтів із порушеною нирковою функцією:

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

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

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

Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати рідиною. Їх можна приймати незалежно від прийому їжі. При прийомі натще діюча речовина всмоктується швидше. Таблетки ципрофлоксацину не можна приймати разом із молочними продуктами (наприклад з молоком, йогуртом) або фруктовими соками з додаванням мінералів (наприклад з апельсиновим соком, збагаченим кальцієм) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У тяжких випадках або якщо пацієнт нездатний приймати таблетки (зокрема при ентеральному харчуванні) рекомендується розпочинати терапію із внутрішньовенного шляху введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

Діти.

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

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

Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Передозування.

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

Повідомляли, що передозування у дозі 12 г призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

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

Побічні реакції.

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

З боку системи кровотворення та лімфатичної системи: еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення кісткового мозку (небезпечне для життя), лімфаденопатія, метгемоглобінемія, збільшення рівня моноцитів.

З боку імунної системи: алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

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

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

З боку органів слуху:* порушення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

З боку органів зору:* порушення зору, порушення кольорового сприйняття, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, ністагм.

*З боку серця**:* тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія (ці реакції спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»), тріпотіння передсердь, стенокардія, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, зупинка серця.

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

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

З боку шлунково-кишкового тракту: диспепсичні розлади, метеоризм, анорексія, дисфагія, нудота, блювання, діарея, біль у ділянці шлунка і кишечнику, панкреатит, болючість слизової оболонки порожнини рота, перфорація кишечнику, шлунково-кишкові кровотечі.

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

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, кропив'янка, свербіж, реакції фотосенсибілізації, поява неспецифічних пухирців, петехії, еритема, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (із потенційною загрозою життю), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфоліативний дерматит; медикаментозний висип з еозинофілією і системними симптомами.

З боку скелетно-м'язової системи і системи сполучної тканини:* артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тонусу і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно Ахіллових), загострення симптомів міастенії, м'язово-скелетний біль (біль у кінцівках, у поперековій ділянці, у грудній клітині).

З боку нирок і сечовидільних шляхів: порушення сечовипускання, порушення функції нирок, ниркова недостатність, поліурія, гематурія, циліндрурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, уретральна кровотеча.

З боку ендокринної системи: синдром порушення секреції антидіуретичного гормону, випадки гіпоглікемічної коми.

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

Лабораторні показники: підвищення рівня: лужної фосфатази крові, амілази, ліпази, тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти; гіперглікемія, гіпоглікемія, гіперкаліємія, відхилення від норми рівня протромбіну, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають

антагоністи вітаміну К, ацидоз, зміни протромбінового часу.

*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, що вражали різні системи організму, зокрема органи чуття. Серед таких реакцій — тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, що проявлялися парестезією та невралгією, втома, психічні розлади (включаючи порушення сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), погіршення пам’яті та концентрації уваги, порушення слуху, зору, смаку та запаху.

****У пацієнтів, які отримували фторхінолони, повідомлялося про випадки аневризми та дисекції аорти, інколи ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця (див. розділ «Особливості застосування»).**

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг.

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

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

Таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг.

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

по 2 таблетки у блістері; по 70 блістерів у коробці з картону;

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.