ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОЛЕТ®А

(CIPROLET A)

Склад:

діючі речовини: ciprofloxacin, tinidazole;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину гідрохлориду у перерахуванні на ципрофлоксацин 500 мг і тинідазолу 600 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк, магнію стеарат, гідроксипропілметилцелюлоза, кислота сорбінова, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, полісорбат 80, диметикон, Opadry 13 F80003 white.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми, з рискою на одному боці і гладкою поверхнею – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Комбіновані антибактеріальні засоби. Фторхінолони у комбінації з іншими антибактеріальними засобами. Код АТХ J01R A04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Фармакологічні властивості препарату Ципролет®А зумовлені фармакологічними властивостями кожної його речовини. Механізм дії ципрофлоксацину зумовлений пригніченням бактеріального ферменту ДНК-гірази бактерій. Результатом такого пригнічення є порушення об’ємної структури ДНК бактерій та робить неможливим подальший поділ бактеріальних клітин. Ципрофлоксацин має активність щодо грампозитивних та грамнегативних бактерій.

Спектр дії ципрофлоксацину охоплює такі мікроорганізми:

аеробні грамнегативні бактерії – *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhi, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Shigella sonnei, Shigella boydii, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Enterobacter cloacae, Morganella morganii, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Citrobacter diversus, Citrobacter freundii, Serratia marcescens, Campylobacter jejuni, Pseudomonas aeruginosa, Neisseria gonorrhoeae, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Bacillus*

anthracis, Moraxella catarrhalis;

аеробні грампозитивні бактерії – стафілококи, включаючи штами, що продукують пеніциліназу і штами, резистентні до метициліну, стрептококи, у тому числі *Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes, Corynebacterium spp.*

Тинідазол є похідним 5-нітроімідазолу із заміщеним імідазоловим компонентом, який здатний діяти проти анаеробних бактерій і найпростіших. Механізм дії тинідазолу на анаеробні бактерії та найпростіші пов'язують з проникненням препарату у клітини мікроорганізмів та з ушкодженням ДНК або пригніченням її синтезу.

Тинідазол є активним як щодо найпростіших, так і щодо облігатних анаеробних бактерій. Найпростіші мікроорганізми, чутливі до тинідазолу, включають *Trichomonas vaginalis, Entamoeba histolytica* та *Giardia lamblia.*

Тинідазол є активним щодо *Gardnerella vaginalis* та щодо більшості анаеробних бактерій, включаючи *Bacteroides fragilis, Bacteroides melaninogenicus, Bacteroides spp., Clostridium spp., Eubacterium spp., Fusobacterium spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.* та *Veillonella spp.*

Фармакокінетика.

Ципрофлоксацин швидко всмоктується після перорального прийому. Біодоступність становить приблизно 70 %. Їжа не впливає на ступінь абсорбції ципрофлоксацину, але може уповільнити швидкість всмоктування. Максимальна концентрація ципрофлоксацину у плазмі крові досягається через 1-2 години. Ципрофлоксацин досягає терапевтичних концентрацій майже у всіх тканинах і рідинах організму. Зв'язування з білками плазми крові незначне – 20-40 %. Період напіввиведення становить 3-5 годин. Тинідазол швидко та повністю всмоктується при застосуванні внутрішньо.

Після прийому тинідазолу у дозі 2 г внутрішньо концентрація у сироватці досягала піку у

40-51 мкг/мл протягом 2 годин і знижувалась до 11-19 мкг/мл через 24 години. Період напіввиведення тинідазолу з плазми крові становить 12-14 годин. Тинідазол активно розподіляється по всіх тканинах організму і проникає через гематоенцефалічний бар'єр. Майже 12 % тинідазолу у плазмі зв'язано з білками крові. Тинідазол виводиться печінкою та нирками. Протягом 5 днів 60-65 % дози, яку було введено, виводиться нирками, причому 20-25 % виводяться у незміненому стані. Приблизно 12 % дози виводиться з випорожненнями.

Клінічні характеристики.

Показання. Інфекції, спричинені чутливими до препарату мікроорганізмами, включаючи змішані аеробно-анаеробні інфекції, протозойні інфекції: дихальних шляхів – плеврит, емпієма плеври, абсцес легенів; ЛОР-органів – хронічний синусит, мастоїдит; шкіри та м'яких тканин – інфіковані виразки, абсцеси, целюліт, інфекції м'яких тканин у хворих на цукровий діабет; шлунково-кишкового тракту – бактеріальна діарея, дизентерія, амебіаз, інші змішані інфекції шлунково-кишкового тракту; інтраабдомінальні інфекції; гінекологічні інфекції; інфекції кісток – хронічний остеомієліт; стоматологічні інфекції.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до інших фторхінолонів, підвищена чутливість до тинідазолу або до інших похідних 5-нітроімідазолу, органічні неврологічні порушення, захворювання крові в анамнезі, період вагітності або годування груддю, дитячий вік. Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування препарату Ципролет®А з препаратами заліза, сукралфатом та антацидними засобами, які містять магній, алюміній, кальцій, і препаратами з великою буферною ємністю (наприклад, антиретровірусні) знижує інтенсивність всмоктування ципрофлоксацину. У зв'язку з цим Ципролет®А слід призначати за 1-2 години до або через 4 години після прийому зазначених препаратів. Вказане обмеження не стосується класу блокаторів H_2-рецепторів.

Теофілін

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

Циклоспорин

При одночасному застосуванні препарату з *циклоспорином* в окремих випадках спостерігається підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну плазми крові для цих пацієнтів.

Непрямі антикоагулянти

Ципролет®А може підвищувати концентрацію і подовжувати період напіввиведення непрямих антикоагулянтів.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та *антагоністів вітаміну К* може посилюватися антикоагулянтна дія антагоніста вітаміну К. Ступінь ризику може варіюватися залежно від основного виду інфекції, віку, загального стану хворого, тому точно оцінити вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) складно. Слід здійснювати частий контроль МНВ під час і відразу після одночасного застосування ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К (наприклад, варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флуїндіону).

Тизанідин

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). У ході клінічного дослідження з участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення Cmax у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

Метотрексат

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

Ропініролл.

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

Клозапін.

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж

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

Препарати, які подовжують інтервал QT.

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

Метоклопрамід.

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину, в результаті чого досягнення максимальної концентрації у плазмі крові відбувається швидше. Не відзначено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

Омепразол.

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

Лідокаїн.

Було показано, що у здорових осіб супутнє застосування ципрофлоксацину, 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 і може розвинутися при супутньому застосуванні вказаних препаратів.

Силденафіл.

C_{max} і AUC силденафілу зросли приблизно в 2 рази у здорових добровольців після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього призначення 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні препарату Ципролет®А із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Пероральні цукрознижувальні засоби.

Ципролет®А може підвищувати концентрацію і подовжувати період напіввиведення пероральних гіпоглікемічних засобів. При супутньому призначенні ципрофлоксацину та пероральних антидіабетичних лікарських засобів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад глібенкламіду, глімепіриду), повідомлялося про гіпоглікемію, що пов'язана, вірогідно, з потенціюванням ципрофлоксацином дії пероральних антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»). Тому таким пацієнтам необхідний частий контроль показників глюкози в крові.

Дулоксетин.

Клінічні дослідження показали, що одночасне застосування дулоксетину із сильними інгібіторами CYP450 1A2, такими як флувоксамін, може призвести до збільшення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, можна очікувати схожих ефектів при одночасному застосуванні вказаних препаратів (див. розділ «Особливості застосування»).

Нестероїдні протизапальні засоби.

Дослідження на тваринах показали, що комбінація дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гіраз) та певних нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Ципрофлоксацин впливає на метаболізм кофеїну, спричиняючи пролонгацію його періоду напіввиведення. При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і фенітоїну повідомлялося про зміни рівня фенітоїну в сироватці крові (підвищення або зниження). Сумісне застосування препарату Ципролет®А та пробенециду супроводжується підвищенням концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові. Метоклопрамід прискорює абсорбцію препарату Ципролет®А, внаслідок чого скорочується період досягнення максимальної концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові (на біодоступність останнього це не впливає).

Особливості застосування.

Застосування ципрофлоксацину слід уникати пацієнтам, у яких спостерігалися серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні фторхінолонів. Лікування таких пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних видів лікування та після ретельної оцінки користі – ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Під час лікування препаратом не слід вживати алкогольні напої через можливий розвиток дисульфірам подібної реакції (припливи, спазми у животі, блювання, тахікардія). Не слід приймати алкоголь протягом 72 годин після припинення прийому препарату.

Хворим на епілепсію, з нападами судом в анамнезі, із судинними захворюваннями та органічними ураженнями мозку у зв'язку з небезпекою розвитку побічних реакцій з боку центральної нервової системи Ципролет®А слід призначати лише за життєвими показаннями.

При появі під час лікування побічних реакцій з боку центральної нервової системи застосування препарату слід припинити. При виникненні під час або після лікування препаратом Ципролет®А тяжкої і тривалої діареї слід виключити діагноз псевдомембранозного коліту, який потребує негайної відміни препарату і призначення відповідної терапії.

У хворих із порушеннями функції печінки та/або нирок рекомендується контроль концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові. Для хворих літнього віку корекція дози не потрібна. У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції спостерігаються вже після першого прийому ципрофлоксацину. У дуже рідкісних випадках можуть прогресувати анафілактичні реакції, що загрожують життю пацієнта. У цих випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і негайно провести медикаментозне лікування. При будь-яких ознаках тендиніту (наприклад, болюча припухлість, запалення) необхідно негайно припинити лікування препаратом та уникати фізичного навантаження. Ципрофлоксацин може спричиняти появу реакції фоточутливості, тому під час лікування слід уникати прямого сонячного опромінення. При виникненні реакцій фоточутливості терапію ципрофлоксацином необхідно припинити. Хворі, які приймають Ципролет®А, повинні вживати достатню кількість рідини, щоб уникнути кристалурії.

Тяжкі інфекції та/або змішані 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 відповідно до затверджених протоколів.

Стрептококові інфекції (включаючи Streptococcus pneumoniae)

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції сечового тракту

Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза можуть бути спричинені фторхінолонрезистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність ципрофлоксацинрезистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інтраабдомінальні інфекції

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

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

Інфекції кісток та суглобів

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

Легенева форма сибірської виразки

Застосування у людей грунтується 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.

Антибіотикоасоційована діарея

Відомо про випадки виникнення антибіотикоасоційованої діареї на тлі застосування антибактеріальних препаратів, яка може варіювати за ступенем тяжкості від легкої діареї до тяжких форм. Найчастішою причиною виникнення антибіотикоасоційованої діареї зазвичай є *Clostridium Difficile*. До складу лікарського засобу Ципролет А входить тинідазол, який, у більшості випадків, є активним щодо *Clostridium difficile,* тому вірогідність виникнення антибіотикоасоційованої діареї на тлі застосування Ципролету А мінімальна, проте не виключена (у разі резистентності *Clostridium difficile* до тинідазолу). Лікарю слід уважно аналізувати клінічні дані пацієнта та, у разі необхідності, проводити корекцію водно-електролітного балансу, розглянути необхідність додаткового введення білкових препаратів, застосування антибактеріальних препаратів, до яких *Clostridium difficile* є чутливою.

Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит

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

Інші специфічні тяжкі інфекції

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане за результатами мікробіологічного дослідження у разі інших інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки користі-ризику, коли інше лікування застосувати не можна, або коли загальноприйняте лікування виявилося неефективним. Застосування ципрофлоксацину у разі специфічних тяжких інфекцій, окрім згаданих вище, не оцінювали у ході клінічних випробувань, а клінічний досвід обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого прийому ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), про що слід негайно повідомити лікаря. У поодиноких випадках анафілактичні/анафілактоїдні реакції можуть прогресувати до стану шоку, що є загрозливим для життя пацієнта. У деяких випадках вони спостерігаються вже після першого прийому ципрофлоксацину. У такому разі прийом препарату необхідно призупинити і негайно провести медикаментозне лікування (лікування анафілактичного шоку).

Кістково-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль/ розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування

ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, який може трапитись у перші 48 годин лікування. Були повідомлення про випадки виникнення розривів сухожиль через кілька місяців після припинення лікування препаратом. Ризик тендинопатії може бути підвищеним у пацієнтів літнього віку, у пацієнтів з порушенням функції нирок, у пацієнтів які перенесли трансплантацію органів та тих, які одночасно приймають кортикостероїди, тому слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів з даним лікарським засобом (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити та розглянути альтернативні види лікування. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій та не використовувати кортикостероїди при ознаках тендинопатії.

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс (див. розділ «Побічні реакції»).

Фоточутливість

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

Центральна нервова система

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

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, повідомляли про випадки сенсорної або сенсомоторної поліневропатії, яка проявлялася парестезією, гіпестезією, дизестезією або слабкістю (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м’язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми невропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість та отримати консультацію лікаря до продовження лікування препаратом, з метою попередження розвитку незворотних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади

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

Оскільки жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QT, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QT. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT. Необхідно дотримуватися обережності при одночасному призначенні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що можуть призводити до подовження

інтервалу QT (таких як клас IA і III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») або у пацієнтів з факторами ризику подовження інтервалу QT, або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вроджений синдром подовженого QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомагніємія та серцеві захворювання, зокрема серцева недостатність, інфаркт міокарда або брадикардія).

Шлунково-кишковий тракт

У разі виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) про це слід повідомити лікаря, оскільки цей симптом може маскувати тяжке шлунково-кишкове захворювання (наприклад псевдомембранозний коліт, що може мати летальний наслідок), яке вимагає негайного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках прийом препарату необхідно припинити і почати застосування відповідної терапії (наприклад ванкоміцину, 4 х 250 мг/добу перорально). Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані.

Нирки та сечовидільна система

Під час терапії препаратом Ципролет®А пацієнтам слід контролювати показники ниркової функції, зокрема рівень сироваткового креатиніну (двічі на тиждень). Повідомляли про кристалурію, пов’язану з застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Гепатобіліарна система

При прийомі ципрофлоксацину повідомляли про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку появи будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки), лікування слід припинити. Також може визначатися тимчасове збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток холестатичної жовтяниці, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки, які отримували ципрофлоксацин (див. розділ «Побічні реакції»).

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази

При прийомі ципрофлоксацину повідомляли 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 ципрофлоксацин-резистентних бактерій під час тривалих курсів лікування і при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення

сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тізанідину протипоказане. Підвищення концентрацій у плазмі крові, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, які приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

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

Ризик аневризми та розшарування аорти після прийому фторхінолонів

Епідеміологічні дослідження повідомляють про підвищений ризик аневризми та розшарування аорти після прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку. Таким чином, фторхінолони слід використовувати тільки після ретельної оцінки користі – ризику та після розгляду інших варіантів терапії у пацієнтів з позитивною сімейною історією хвороби аневризми, у пацієнтів з діагнозом аневризми аорти та/або розшаруванням аорти, або в наявності інших факторів ризику, або умов, що приводять до аневризми та розшарування аорти (наприклад, синдром Марфана, синдром Елерса-Данлоса, артеріїт Такаясу, гігантоклітинний артеріїт, хвороба Бехчета, гіпертензія, атеросклероз).

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

Коливання рівнів глюкози крові

Фторхінолони можуть спричиняти порушення рівнів глюкози крові, включаючи гіперглікемію та гіпоглікемію (див. розділ «Побічні реакції») зазвичай у пацієнтів з діабетом, які отримують супутнє лікування пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Існують дані про важкі випадки гіпоглікемії, що призводили до коми. Для таких пацієнтів рекомендується ретельний моніторинг рівня глюкози у крові.

Застосування ципрофлоксацину слід уникати пацієнтам, у яких спостерігалися серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні фторхінолонів. Лікування таких пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати тільки у разі відсутності альтернативних видів лікування та після ретельної оцінки користі – ризику (див. розділ «Протипоказання»).

Довготривалі, з втратою працездатності, потенційно необоротні серйозні побічні реакції.

Дуже рідко надходили повідомлення про довготривалі (від кількох місяців до років), з втратою працездатності, потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні, іноді

одночасно декілька систем органів (кістково-м’язову, нервову системи, психіку та органи чуття) у пацієнтів, які отримували лікування хінолонами та фторхінолонами незалежно від віку та раніше виявленних факторів ризику. Застосування ципрофлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-яких серйозних побічних реакцій та негайно звернутися до лікаря.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Під час лікування слід утримуватися від керування автотранспортом та/або іншими механізмами, що потребують підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Звичайна доза препарату Ципролет®А для дорослих – 1 таблетка 2 рази на добу. Застосовувати дорослим внутрішньо за 1 годину до або через 2 години після їди. Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини. Для хворих з кліренсом креатиніну від 31 до 60 мл/хв максимальна добова доза препарату повинна становити 2 таблетки на добу, для хворих з кліренсом креатиніну 30 мл/хв або менше – 1 таблетка на добу. При інфекціях тяжкого перебігу органів черевної порожнини, дихальних шляхів, при хронічному остеомієліті максимальна добова доза препарату – 3 таблетки на добу. Курс лікування залежить від тяжкості інфекції та результатів бактеріологічних досліджень. Звичайний курс лікування при гострих інфекціях становить 5-7 днів, але у разі лікування хронічних рецидивуючих інфекцій курс лікування становить 10-14 днів. Рекомендується продовжувати прийом препарату протягом принаймні 3-х днів після нормалізації температури або усунення симптомів інфекційного процесу.

Діти. Ефективність та безпека застосування препарату у педіатричній практиці не встановлені, тому дітям його не слід застосовувати.

Передозування.

Симптоми передозування можуть включати такі симптоми як запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. У разі гострого передозування були повідомлення про ниркову токсичність. Специфічний антидот невідомий. У разі передозування слід промити шлунок. За пацієнтом слід ретельно спостерігати і проводити підтримуюче лікування, включаючи моніторинг функції нирок і застосування антацидів, що містять магній, алюміній або кальцій, які можуть зменшити всмоктування ципрофлоксацину. Слід підтримувати адекватний водний режим. Тинідазол легко видаляється під час діалізу. Ципрофлоксацин за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться у

невеликій кількості (менше 10 %).

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії: грибкові суперінфекції/кандидоз, включаючи оральний кандидоз та вагінальний кандидоз, шкірний кандидоз, молочниця, вагініт, антибіотико-асоційований/псевдомембранозний коліт з можливим летальним наслідком.

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, діарея, підвищення рівня печінкових ферментів (ALT, AST), лужної фосфатази, блювання, диспептичні явища, печія, аномальні значення тестів на функцію печінки, анорексія, запор, метеоризм, білірубінемія, жовтяниця, холестатична жовтяниця, псевдомембранозний коліт, некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю), панкреатит, гепатит (неінфекційний), металевий присмак у роті, абдомінальний біль, обкладений язик, глосит, стоматит.

**З боку нервової системи:* запаморочення, розлади сну, ажитація, сплутаність свідомості, мігрень, галюцинації, підвищена пітливість, парестезії, дизестезії, гіпестезії, емоціональні порушення (неспокій, страх, тривога), розлади сну, судоми, підвищена сонливість, безсоння, патологічні/жахливі сновидіння, летаргія, внутрішньочерепна гіперестезія, депресія, тремор, нестійка хода, психоз, підвищення внутрішньочерепного тиску, атаксія, сіпання, головний біль, сенсорні порушення, периферична нейропатія та полінейропатія.

З боку серцево-судинної системи: порушення ритму (у тому числі екстрасистолія, тріпотіння передсердь, шлуночкова аритмія, тахікардія, відчуття серцебиття, двонаправлена шлуночкова тахікардія) синкопе (непритомність), вазодилатація, відчуття припливів, зниження/підвищення артеріального тиску, васкуліт, подовження інтервалу QT.

З боку кровотворної і лімфатичної систем: еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, змінені значення рівня протромбіну, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, тромбоцитоз, гемолітична анемія, петехії, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), кровоточивість, метгемоглобінемія, моноцитоз, пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

**Психічні розлади:* психомоторна збудливість/тривожність, неспокій, ажитація, стривоженість, патологічні сновидіння, сплутаність свідомості і дезорієнтація, депресія, галюцинації, психози, психотичні реакції (маніакальні, фобії, деперсоналізація), делірій, дратівливість.

**З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини:* біль у кінцівках, артралгії, порушення функції суглобів, міалгії, набряк суглобів, міастенія, загострення симптомів міастенії, міоклонус, ушкодження сухожиль, тендиніти, розриви сухожиль (переважно ахілових), ушкодження сухожиль, напад подагри, біль у спині, шиї, грудях.

З боку сечостатевої системи: збільшення рівня креатиніну, збільшення рівня азоту сечовини, ниркова недостатність, порушення функції нирок, вагінальний кандидоз, гематурія, кристалурія, поліурія, затримка сечовипускання, уретральна кровотеча, кандидурія, циліндрурія, альбумінурія, загострення сечокам'яної хвороби, тубулоінтерстиціальний нефрит, потемніння сечі.

Репродуктивні розлади: неприємні відчуття у молочних залозах, гінекомастія.

Ендокринні розлади: гіперглікемія, гіпоглікемія, гіпоглікемічна кома, синдром порушення

секреції антидіуретичного гормону (СПАДГ).

З боку дихальної системи: диспное (включаючи астматичні стани), набряк гортані.

Реакції гіперчутливості. Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: шкірний висип, свербіж, макулопапульозний висип, почервоніння шкіри, кропив'янка, реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирів, алергічні реакції, медикаментозна пропасниця, анафілактоїдні/анафілактичні реакції (в тому числі анафілактичний шок), реакція, подібна до сироваткової хвороби, петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гіперпігментація, ангіоневротичний набряк (у тому числі набряк обличчя, губ, шиї, кон'юнктиви, кистей рук).

**З боку органів зору:* порушення зору, порушення сприйняття кольорів, затуманення зору, ахроматопсія.

**З боку органів чуття та рівноваги:* порушення смаку, дзвін/шум у вухах, тимчасова глухота, порушення слуху, зору, диплопія, хроматопсія, паросмія, порушення нюху/ порушення відчуття запахів.

**З боку організму в цілому:* біль у животі, кандидоз, астенія, біль у кінцівках, біль у спині, біль у грудях, припливи. Неспецифічний больовий синдром, загальне нездужання, підвищена втомлюваність, слабкість, підвищення температури тіла; лімфаденопатія, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз); порушення ходи.

Порушення метаболізму: набряки, гіперглікемія, збільшена активність амілази, збільшена активність ліпази.

* Дуже рідко надходили повідомлення про довготривалі (від кількох місяців до кількох років), з втратою працездатності, потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які впливали на різні, іноді одночасно на кілька систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції як тендиніт, розрив сухожилля, артралгію, біль у кінцівках, порушення ходи, нейропатії, асоційовані з парестезією, депресією, втомлюваністю, порушенням пам'яті, розладами сну, порушенням слуху, зору, смаку та відчуття запаху) у пацієнтів, які отримували лікування хінолонами та фторхінолонами незалежно від раніше виявленних факторів ризику.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25°С

Упаковка. По 10 таблеток у блістері, по 1 блістеру у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Д-р Редді’с Лабораторіс Лтд, ФТО – II

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал Малкайгірі – 500090, штат Телангана, Індія

Повідомити про побічну реакцію або відсутність ефективності при застосуванні лікарського засобу можна за телефонами (цілодобово):

38(044) 207-51-97 або 38 (050) 414-39-39; а також за електронною адресою: DrugSafetyUa@drreddys.com