ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦИФРАН OD

(CIFRAN OD)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка пролонгованої дії, вкрита плівковою оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг або 1000 мг;

допоміжні речовини: натрію альгінат, гіпромелоза, натрію гідрокарбонат, кросповідон, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, тальк;

опадрай білий: гіпромелоза; лактоза, моногідрат; титану діоксид (Е 171); макрогол 400;

чорнило: шелак, заліза оксид чорний (Е 172), пропіленгліколь.

Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 500 мг – білі або майже білі довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням «Cifran OD 500 mg» харчовим чорнилом з одного боку;

таблетки 1000 мг білі або майже білі довгастої форми таблетки, вкриті плівковою оболонкою з маркуванням «Cifran OD 1000 mg» харчовим чорнилом з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби групи хінолонів. Фторхінолони.

Код АТХ J01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ципрофлоксацин *in vitro* проявляє високу ефективність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних збудників. Механізм антибактеріальної дії зумовлений

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

Механізм резистентності

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

Механізми резистентності, які інактивують інші антибіотики, такі як зниження проникності зовнішньої стінки бактерії (притаманно для *Pseudomonas aeruginosa*) та активне виведення препарату з клітини (ефлюкс), можуть вплинути на чутливість до ципрофлоксацину. Повідомлялося про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої qnr-геном антибіотикорезистентності. Механізми резистентності, якими інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, можуть не впливати на антибактеріальну активність ципрофлоксацину. Організми, стійкі до цих препаратів, можуть бути чутливими до ципрофлоксацину.

Мінімальна бактерицидна концентрація (МБК), як правило, не перевищує мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) більш ніж у 2 рази.

Чутливість до ципрофлоксацину in vitro

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіювати 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 *in vitro* нижчезазначені роди та види бактерій.

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

Bacillus anthracis
Staphylococcus aureus (метицилінчутливі ізоляти)
Staphylococcus saprophyticus
Streptococcus spp.

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

Aeromonas spp.
Brucella spp.
Citrobacter koseri
Francisella tularensis
Haemophilus ducreyi
Haemophilius influenzae
Legionella spp.
Moraxella catarrhalis
Neisseria meningitidis
Pasteurella spp.
Salmonella spp.
Shigella spp.
Vibrio spp.
Yersinia pestis

–

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae.

Різну чутливість до ципрофлоксацину проявляють: *Acinetobacter baumann, Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freudii, Enterococcus faecalis, Enterobacter aerogenes, Enterobacter clocae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes*.

Вважається, що такі мікроорганізми проявляють спадкову резистентність до ципрофлоксацину:

Staphylococcus aureus (метицилінрезистентні) та *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces, Enteroccus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum*, анаеробні мікроорганізми (за винятком *Mobiluncus, Peptostreptococus, Propionibacterium acnes).*

Дані щодо легеневої сибірської виразки

Рекомендації щодо застосування людині базуються в основному на чутливості мікроорганізмів *in vitro*, на даних досліджень на експериментальних тваринах та на обмежених даних щодо застосування людям. Ефективним вважається застосування ципрофлоксацину протягом двох місяців у дозі 500 мг для запобігання захворювання на сибірську виразку у людини. Лікар повинен проводити лікування згідно з національними та/або міжнародними консенсуальними документами про лікування сибірської виразки.

Доклінічні дані з безпеки

Імовірність гострої токсичності після перорального застосування ципрофлоксацину можна визначити як дуже низьку. Залежно від окремих видів, LD_{50} при внутрішньовенному введенні становила 125-290 мг/кг.

Хронічна токсичність

6-місячне дослідження переносимості

Пероральне застосування

Дози до 500 мг/кг та 30 мг/кг включно переносилися без шкоди щурами та мавпами відповідно. Зміни в дистальних ниркових канальцях спостерігалися у деяких мавп у групі, у якій застосовували найвищу дозу (90 мг/кг).

Канцерогенність

Дослідження канцерогенності на мишах (21 місяць) і щурах (24 місяці) з дозами до 1000 мг/кг маси тіла/доба у мишей і 125 мг/кг маси тіла/доба у щурів (збільшена до 250 мг/кг маси тіла/

день після 22 тижнів) не надали жодних доказів можливого канцерогенного ефекту при будь-яких дозах.

Репродуктивна токсикологія

Дослідження фертильності на щурах

Під час застосування ципрофлоксацину не було виявленго токсичного впливу на фертильність, внутрішньоутробний і постнатальний розвиток молодих тварин, а також на фертильність покоління F1.

Дослідження ембріотоксичності

Дослідження не надали жодних доказів будь-якої ембріотоксичної або тератогенної дії ципрофлоксацину.

Перинатальний та постнатальний розвиток у щурів

Не було виявлено жодного впливу препарату на перинатальний або постнатальний розвиток тварин. На кінець періоду вирощування гістологічні дослідження не показали жодних ознак пошкодження суглобів у молодих тварин.

Мутагенність

Було проведено шість випробувань ципрофлоксацину на мутагенність *in vitro*.

Хоча два з восьми досліджень *in vitro* (таких як аналіз прямої мутації клітин лімфоми мишей /Mouse Lymphoma Cell Forward Mutation Assay та Аналіз репарації ДНК первинної культури гепатоцитів щурів/Rat Hepatocyte Primary Culture DNA Repair Assay), всі системи тестування *in vivo*, які охоплюють всі відповідні кінцеві точки, дали негативні результати.

Дослідження впливу на суглоби

Аналогічно іншим інгібіторам гірази, ципрофлоксацин може спричиняти пошкодження у великих, опорних суглобах молодих тварин.

Ступінь пошкодження хряща варіює залежно від віку, виду та дози; ступінь пошкодження може бути знижено шляхом зменшення вагового навантаження на суглоби. Дослідження на дорослих тваринах (щурах, собаках) не виявили жодних ознак ушкодження хряща. У ході досліджень на молодих собаках породи бігль застосування високих доз ципрофлоксацину (від 1,3 до 3,5 раза більших за терапевтичну дозу) виникали змін у суглобах після двох тижнів лікування, які залишалися і після п'яти місяців. У терапевтичних дозах впливу на суглоби не спостерігалося.

Фармакокінетика.

Таблетки ципрофлоксацину пролонгованої дії створені таким чином, щоб вивільняти лікарську речовину повільніше порівняно з таблетками з негайним вивільненням.

Фармакокінетичний профіль ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 500 мг, прийнятого 1раз на добу, порівнянний з фармакокінетичним профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням у дозі 250 мг, прийнятого 2 рази на добу, з точки зору порівнянних AUC протягом 24-годинного періоду дозування. Фармакокінетичний профіль

ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 1000 мг, прийнятого 1 раз на добу, порівнянний з фармакокінетичним профілем ципрофлоксацину з негайним вивільненням у дозі 500 мг, прийнятого 2 рази на добу, з точки зору порівнянних AUC протягом 24-годинного періоду дозування.

Співвідношення ФК-ФД показує, що ципрофлоксацин пролонгованої дії при застосуванні препарату в дозі 500 мг 1 раз на добу надає значення AUC для вищевказаної MIK (0,5 мкг/мл), порівнянні зі значеннями AUC для ципрофлоксацину негайного вивільнення при застосуванні препарату в дозі 250 мг 2 рази на добу.

Співвідношення ФК-ФД показує, що ципрофлоксацин пролонгованої дії при застосуванні препарату в дозі 1000 мг 1 раз на добу надає значення AUC для вищевказаної MIK (1 мкг/мл), порівнянні зі значеннями AUC для ципрофлоксацину негайного вивільнення при застосуванні препарату в дозі 500 мг 2 рази на добу.

Об'єм розподілу, розрахований для внутрішньовенної форми ципрофлоксацину, становить приблизно 2,1 – 2,7 л/кг. Дослідження пероральної та внутрішньовенної форм ципрофлоксацину продемонстрували здатність ципрофлоксацину проникати в різні тканини організму. Зв'язування ципрофлоксацину з білками сироватки крові становить від 20 % до 40 %, що навряд чи є достатньо високим, щоб призвести до значної взаємодії з іншими лікарськими засобами при зв'язуванні з білками.

У сечі людини були виявлені чотири метаболіти ципрофлоксацину. Ці метаболіти проявляють антимікробну активність, але менш активні, ніж незмінений ципрофлоксацин. Основними метаболітами є оксоципрофлоксацин (M3) і сульфоципрофлоксацин (M2), на кожен з яких припадає приблизно від 3 % до 8 % від загальної дози. Інші другорядні метаболіти – це десетиленципрофлоксацин (M1) і формілципрофлоксацин (M4). Відносна частка препарату і його метаболітів у сироватці крові узгоджується зі складом, що виявляється в сечі. Виведення цих метаболітів в основному завершується через 24 години після застосування препарату.

Кінетика виведення ципрофлоксацину є подібною для таблеток ципрофлоксацину негайного вивільнення і пролонгованої дії. Під час досліджень, які порівнювали ципрофлоксацин пролонгованої дії з ципрофлоксацином негайного вивільнення, приблизно 35 % перорально застосованої дози препарату виводилося з сечею у незміненому вигляді для обох лікарських форм. Нирковий кліренс ципрофлоксацину, який становить приблизно 300 мл/хв, перевищує нормальну швидкість клубочкової фільтрації 120 мл/хв. Таким чином, активна канальцієва секреція відіграє значну роль у виведенні ципрофлоксацину з організму. Одночасне застосування пробенециду з ципрофлоксацином негайного вивільнення призводить до зниження ниркового кліренсу ципрофлоксацину приблизно на 50 % і збільшення його концентрації в системному кровотоці на 50 %. Незважаючи на те, що концентрація ципрофлоксацину в жовчі в декілька разів вища, ніж сироваткові концентрації препарату після перорального застосування таблетки з негайним вивільненням, тільки невелика кількість застосованої дози препарату виділяється з жовчю у незміненому вигляді. Додатково від 1 % до 2 % дози виводиться з жовчю у вигляді метаболітів. Приблизно від 20 % до 35 % ципрофлоксацину негайного вивільнення при пероральному прийомі препарату виділяється з калом протягом 5 днів після прийому препарату. Це може бути результатом виведення препарату або з жовчю, або шляхом трансінтестинальної секреції.

Особливі групи пацієнтів

Фармакокінетичні дослідження перорального застосування таблеток ципрофлоксацину негайного вивільнення (одноразової дози) і внутрішньовенного застосування препарату

(одноразової та багаторазових доз) вказують на те, що концентрації ципрофлоксацину вищі у пацієнтів літнього віку (> 65 років) порівняно з дорослими молодшого віку. C_{max} збільшується на 16 – 40 %, а середня AUC збільшується приблизно на 30 %, що може бути принаймні частково пов’язано зі зниженням ниркового кліренсу у паієнтів літнього віку. Період напіввиведення препарату лише незначно (~20 %) подовжений у пацієнтів літнього віку. Ці відмінності не є клінічно значущими.

У пацієнтів зі зниженою функцією нирок період напіввиведення препарату дещо подовжений. Корекція дози препарату не потрібна для пацієнтів з неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів, які отримують таблетки ципрофлоксацину пролонгованої дії в дозі 500 мг. При ускладненій інфекції сечовивідних шляхів і гострому неускладненому пієлонефриті, де доза 1000 мг є відповідною дозою, для пацієнтів з кліренсом креатиніну нижче 30 мл/хв дозу ципрофлоксацину пролонгованої дії слід зменшити до 500 мг кожні 24 години (ципрофлоксацин пролонгованої дії).

У ході досліджень у пацієнтів зі стабільним хронічним цирозом печінки значних змін у фармакокінетиці ципрофлоксацину не спостерігалося. Проте кінетика ципрофлоксацину у пацієнтів з гострою печінковою недостатністю не була повністю з’ясована.

Клінічні характеристики.

Показання.

Неускладнені та ускладнені інфекції, спричинені збудниками, чутливими до ципрофлоксацину.

Дорослі.

· Інфекції дихальних шляхів: ципрофлоксацин можна рекомендувати для лікування негоспітальних пневмоній, спричинених *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella* та стафілококами.

· Інфекції середнього вуха (середній отит) та придаткових пазух носа (синусит), особливо інфекцій, спричинених грамнегативними мікроорганізмами, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, або стафілококами.

· Інфекції очей.

· Інфекції нирок та/або сечовивідних шляхів.

- неускладнений гострий цистит*;
- гострий пієлонефрит;
- ускладнені інфекції сечового тракту;
- бактеріальний простатит.

· Інфекції статевих органів, включаючи аднексит, гонорею.

· Інфекції органів черевної порожнини (наприклад, інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, перитоніт).

· Інфекції шкіри та м'яких тканин.

· Інфекції кісток та суглобів.

· Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Діти.

Ципрофлоксацин можна призначати дітям тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводили тільки за зазначеними нижче показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli* (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 5 до 17 років).

Інгаляційна форма сибірської виразки у дорослих та дітей.

Зниження ризику виникнення або прогресування сибірської виразки після аерогенного контакту з *Bacillus anthracis*.

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

Протипоказання.

Препарат не слід застосовувати при підвищеній чутливості до діючої речовини – ципрофлоксацину – або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов’язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин

Препарати, які подовжують інтервал QT

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

Формування хелатного комплексу

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

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

Харчові, у т.ч. молочні продукти

Слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію). Решта продуктів із вмістом кальцію значною мірою не впливають на всмоктування ципрофлоксацину.

Пробенецид

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

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.

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

Тизанідин

У ході клінічного дослідження з участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4-21 разів; збільшення показника AUC – у 10 разів, діапазон – 6-24 рази). 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 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 у сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину

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

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. Тому не рекомендується одночасне застосування ципрофлоксацину і метотриксату.

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.

Фенітоїн

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

Циклоспорин

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

Антагоністи вітаміну К

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

Глібенкламід

В окремих випадках одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, які містять глібенкламід, може підвищити інтенсивність дії глібенкламіду (гіпоглікемія).

Дулоксетин

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до підвищення AUC і C_{max} дулоксетину. Незважаючи на відсутність клінічних даних щодо взаємодії з ципрофлоксацином, можна передбачити можливість взаємодії при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та дулоксетину (див. розділ «Особливості застосування»).

Ропінірол

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 рекомендується здійснювати під час та 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 ципрофлоксацину, інгібітору 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 відповідна корекція дози клозапіну рекомендується під час та 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. Тому слід з обережністю призначати ципрофлоксацин одночасно із силденафілом та ретельно оцінювати співвідношення ризик-користь.

Агомелатин У ході клінічних досліджень було продеменстровано, що флувоксамін як потужний інгібітор ізоферменту CYP450 1A2 помітно інгібує метаболізм агомелатіну, що призводить до 60-кратного збільшення кількості агомелатіну. Незважаючи на те, що клінічні дані про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, відсутні, подібні ефекти можна очікувати при їх одночасному застосуванні.

Золпідем

Одночасне застосування з ципрофлоксацином може підвищити рівень золпідему у крові, тому одночасне застосування не рекомендується.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування препарату пацієнтам, які мали серйозні побічні реакції у минулому при застосуванні хінолонів або фторхінолонів. Лікування цих пацієнтів ципрофлоксацином слід починати тільки у разі відсутності альтернативних варіантів лікування і після ретельної оцінки користі/ризику.

Тривалі, інвалідизуючі і потенційно незворотні серйозні побічні реакції

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

Інфекції статевих шляхів можуть бути спричинені резистентними до фторхінолонів ізолятами *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо підозрюється або відомо, що інфекції статевих шляхів спричинені *N. gonorrhoeae*, особливо важливо отримати інформацію про ступінь резистентності до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість до препарату на основі результатів лабораторних досліджень.

Інфекції сечового тракту.

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

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

Інтраабдомінальні інфекції

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтра-абдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

При виборі препарату слід взяти до уваги інформацію про резистентність до ципрофлоксацину

відповідних мікроорганізмів у країнах, які були відвідані.

Інфекції кісток та суглобів

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

Легенева форма сибірської виразки

Застосування у людей 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.

Серцеві розлади

Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Слід з обережністю застосовувати ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричиняти пролонгацію інтервалу QT (наприклад з антиаритмічними препаратами класу Ia або III), та хворим із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад з пролонгацією QT в анамнезі, некоригованою гіпокаліємією).

Жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QTc, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTc. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT.

Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих.

Аневризма і розшарування аорти та регургітація/недостатність серцевого клапана серця

Епідеміологічні дослідження свідчать про підвищений ризик аневризми і розшарування аорти та регургітації аортального і мітрального клапанів після прийому фторхінолонів, особливо у пацієнтів літнього віку.

Відомо про випадки аневризми та дисекції аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), а також регургітації/недостатності будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Таким чином, фторхінолони слід застосовувати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам із аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів в анамнезі, пацієнтам із діагнозом аневризма аорти та/або розшарування аорти чи із захворюванням серцевого клапана, а також при наявності факторів ризику, а саме: фактори ризику як аневризми та розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: захворювання сполучної тканини, такі як синдром Марфана або судинний синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертонія, ревматоїдний артрит;

фактори ризику аневризми та дисекції аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаясу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;

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

Ризик аневризми і дисекції аорти та її розриву підвищений у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

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

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звертатися по медичну допомогу у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Діти

Як і інші лікарські засобі цієї групи, ципрофлоксацин може спричиняти артропатію опорних суглобів у молодих тварин.

Дані про безпеку, отримані з рандомізованого подвійного сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину дітям віком 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, які пов’язані з застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов’язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Застосування ципрофлоксацину за іншими показаннями, окрім лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa,* у дітей з муковісцидозом (вік пацієнтів 5 – 17 років), лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E.coli* (вік пацієнтів 1 – 17 років), і сибірської виразки після контакту не вивчалися. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

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 оцінювались 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, про що слід негайно повідомити лікаря.

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

Шлунково-кишковий тракт

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

Може спостерігатися тимчасове збільшення активності трансаміназ, лужної фосфатази або холестатична жовтяниця, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки.

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. 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, також слід розглянути альтернативне лікування. Пошкоджену кінцівку(и) слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Розлади зору

У випадку якщо спостерігається послаблення зору або будь-який вплив на очі, необхідно проконсультуватися з лікарем.

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»).

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 над можливим ризиком, оскільки такі хворі належать до групи ризику через можливі побічні реакції з боку центральної нервової системи.

Іноді побічні реакції з боку центральної нервової системи спостерігаються вже після першого прийому ципрофлоксацину. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати

до загрозливого життю пацієнта стану. У такому разі прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і негайно повідомити лікаря.

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

Дизглікемія

Як і при застосуванні інших хінолонів, повідомляли про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію, як правило, у пацієнтів з діабетом, які проходили одночасне лікування пероральними гіпоглікемічними засобами (наприклад, глібенкламідом) або інсуліном. Повідомляли про випадки гіпоглікемічної коми. Рекомендується ретельний моніторинг рівня глюкози в крові у хворих на цукровий діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

Нирки та сечовидільна система.

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану з застосуванням ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

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

Гепатобіліарна система.

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожує життю 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.

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

Метотрексат.

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

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 (наприклад реакцій, 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.

Вплив на результати лабораторних аналізів

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

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

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

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

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем і працювати з механізмами через побічні реакції з боку центральної нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Режим дозування

Якщо не призначено інше, рекомендуються добові дози, зазначені у таблиці нижче.

Для дорослих

Інфекція	Тяжкість	Доза препарату
Інфекції нирок і сечовивідних шляхів (-неускладнений гострий цистит*; -гострий пієлонефрит;	Гострі неускладнені	500 мг 1 раз на добу
	Слабкі/помірно тяжкі	500 мг 1 раз на добу
-ускладнені інфекції сечового тракту; -бактеріальний простатит)	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції органів малого таза (гонорея, аднексит)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією	Протягом усього періоду нейтропенії	500 мг 2 рази на добу
Інфекції дихальних шляхів (включаючи негоспітальну пневмонію)	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції середнього вуха та придаткових пазух носа	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції шкіри і м'яких тканин	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції кісток та суглобів	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Тяжкі/ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
Інфекції органів черевної порожнини;	Ускладнені	1000 мг 1 раз на добу
бактеріальні інфекції травного тракту, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, а також перитоніт	Слабкі/помірно тяжкі/тяжкі	1000 мг 1 раз на добу
	Слабкі/помірно тяжкі	1000 мг 1 раз на добу

Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів

Діти

Для дітей у разі неможливості застосування даної лікарської форми застосовувати інші лікарські форми з відповідним дозуванням.

· Ускладнення муковісцидозу та бронхолегеневі інфекції, спричинені Pseudomonas aeruginosa, у пацієнтів з кістозним фіброзом.

Наявні клінічні і фармакокінетичні дані свідчать на користь застосування ципрофлоксацину для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa,* у дітей та підлітків з муковісцидозом легень (вік пацієнтів від 5 до 17 років), для лікування ускладнень муковісцидозу легень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* (досвід застосування тільки дітям

віком від 5 до 17 років), у дозі 20 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально 1 раз на добу (максимальна добова доза – 1500 мг ципрофлоксацину).

· Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит.

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів та пієлонефриті доза становить 20 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально 1 раз на добу, але не більше максимальної дози 750 мг.

Режим дозування для пацієнтів літнього віку (> 65 років)

При лікуванні пацієнтів літнього віку слід застосовувати якомога нижчі дози ципрофлоксацину залежно від ступеня тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Режим дозування при порушенні функції нирок або печінки

Дорослі

· Порушення функції нирок.

- При кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 $м^2$ (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу.

- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 $м^2$ (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації в плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 500 мг на добу.

· Порушення функції нирок та гемодіаліз.

- При кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 $м^2$ (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу.

- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 $м^2$ (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна пероральна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 500 мг на добу.

· Порушення функції нирок та хронічний перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах.

- Пероральне застосування ципрофлоксацину у формі таблеток пролонгованої дії, вкритих плівковою оболонкою, у дозі 1 таблетка 500 мг ципрофлоксацину.

· Порушення функції печінки.

- Корекція дози не потрібна.

Немає досвіду застосування препарату дітям з порушенням функції нирок або печінки.

Спосіб застосування

Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини.

Таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, можна приймати незалежно від вживання їжі.

Прийом препарату натще прискорює засвоєння активної речовини. У такому випадку таблетки пролонгованої дії ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, не слід приймати одночасно із вживанням молочних продуктів або напоїв, збагачених мінералами (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік, збагачений кальцієм). Проте кальцій, що міститься у раціоні, суттєво не впливає на всмоктування ципрофлоксацину.

При тяжкому перебігу захворювання або через інші причини (наприклад, якщо хворий отримує ентеральне харчування) коли приймати таблетки ципрофлоксацину неможливо, рекомендується перейти на ін'єкційну форму ципрофлоксацину. Після застосування ін’єкційної форми лікування можна продовжити із застосуванням таблеток ципрофлоксацину.

Тривалість лікування

Тривалість лікування визначає лікар залежно від тяжкості захворювання, клінічного перебігу хвороби та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом принаймні 2 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. Середня тривалість лікування становить:

· 1 день при гострій неускладненій гонореї та циститі;

· до 7 днів при інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини;

· у хворих зі зниженим імунітетом лікування проводити протягом усього періоду нейтропенії;

· при остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців;

· 7-14 днів при всіх інших інфекціях;

· загальна тривалість лікування легеневої сибірської виразки (після контакту) ципрофлоксацином (внутрішньовенно або перорально) становить 60 днів.

При інфекціях, спричинених стрептококами, лікування слід продовжувати як мінімум 10 днів для уникнення ризику розвитку пізніх ускладнень.

При інфекціях, спричинених *Chlamydia*, курс лікування також повинен тривати щонайменше 10 днів.

Діти

· Ускладнення муковісцидозу

При ускладненнях муковісцидозу легень, спричиненому *Pseudomonas aeruginosa*, у дітей (віком від 5 до 17 років) тривалість лікування становить 10-14 днів.

· Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів або пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів або пієлонефриті, спричинених *Escherichia coli*, курс лікування становить 10-21 днів.

Для лікування легеневої сибірської виразки (після контакту з бактеріями) співвідношення

ризик-користь доводить, що застосування ципрофлоксацину хворим дітям є доцільним.

Діти.

Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених *Escherichia coli* (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (вік дітей, які одержували лікування у ході клінічних досліджень, становив від 5 до 17 років).

Ципрофлоксацин можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь через імовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколосуглобових тканин.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводили тільки за зазначеними вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Для дітей дану лікарську форму (таблетки пролонгованої дії) можна застосовувати тільки за умови можливості дозування відповідно до маси тіла дитини.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату 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. Повідомлялося також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводять при передозуванні, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення pH сечі і у разі необхідності – підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини. Антациди, що містять у своєму складі кальцій або магній, теоретично мають знижувати всмоктування ципрофлоксацину при передозуванні.

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

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

Побічні реакції.

Інфекції та інвазії:

кандидоз – нечасто;

антибіотикоасоційований коліт – рідко, дуже рідко – з летальним наслідком.

З боку кровотворної і лімфатичної систем:

еозинофілія – нечасто;

лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз – рідко;

гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю), пригнічення кісткового мозку (що загрожує життю) – дуже рідко.

З боку імунної системи:

алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк – рідко;

анафілактоїдні реакції, анафілактичний шок (що загрожує життю) і реакції, подібні до сироваткової хвороби – дуже рідко.

Психічні розлади:*

психомоторна збудливість/тривожність – нечасто;

сплутаність свідомості і дезорієнтація, неспокій, підвищена сонливість, депресія (що може призводити до виникнення суїцидальних думок та поведінки), галюцинації – рідко;

психози – дуже рідко.

Манія, включаючи гіпоманію – частота не встановлена.

З боку нервової системи:*

головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку – нечасто;

парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми, вертиго – рідко;

мігрень, порушення координації, порушення нюху, гіперестезія і внутрішньочерепна гіпертензія – дуже рідко;

периферична нейропатія та полінейропатія – частота невідома.

З боку органів зору:*

порушення зору (наприклад диплопія, візуальні аномалії, хроматопсія) – рідко;

порушення сприйняття кольорів – дуже рідко.

З боку органів чуття і лабіринтні розлади:*

дзвін у вухах, глухота – рідко;

порушення слуху – дуже рідко.

*З боку серцево-судинної системи**:*

тахікардія – рідко;

вазодилатація, зниження артеріального тиску, непритомність – рідко;

васкуліти – дуже рідко;

подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія – частота невідома.

З боку системи дихання:

диспное (включаючи астматичні стани) – рідко.

З боку шлунково-кишкового тракту:

анорексія – нечасто;

нудота, діарея – часто;

блювання, гіркота у роті, біль в епігастрії, диспептичні розлади, метеоризм, антибіотикоасоційований коліт (дуже рідко – з летальним наслідком) – нечасто;

панкреатит – дуже рідко.

З боку ендокринної системи: гіперглікемія, гіпоглікемія (випадки гіпоглікемічної коми);

синдром порушення секреції антидіуретичного гормону,

З боку печінки і жовчовивідних шляхів:

транзиторне підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія – нечасто;

порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний) – рідко;

некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю) – дуже рідко.

З боку шкіри і підшкірної клітковини:

висипи (петехіальні, макульозні, уртикарні тощо), свербіж, кропив’янка – нечасто;

реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирів – рідко;

петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса–Джонсона і токсичний епідермальний некроліз – дуже рідко.

Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами – частота не встановлена.

З боку скелетно-м’язової системи і сполучної тканини:*

артралгії – нечасто;

міалгії, артрити, підвищення м’язового тонусу і судоми – рідко;

м’язова слабкість, тендиніти, розриви сухожиль (переважно ахіллових), загострення симптомів міастенії – дуже рідко.

З боку сечовидільної системи:

порушення функції нирок – нечасто;

тубулоінтерстиціальний нефрит, ниркова недостатність, гематурія, кристалурія – рідко.

З боку організму в цілому:

неспецифічний больовий синдром, загальне нездужання, слабкість, гарячка – нечасто;

набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз) – рідко;

порушення ходи – дуже рідко.

Відхилення лабораторних показників:

підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, лужна фосфатаза), порушення функції печінки, підвищення рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові – нечасто;

зміна показників протромбіну – рідко;

підвищення рівнів амілази і ліпази – дуже рідко.

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

Інші: псевдопухлини мозку.

Лабораторні показники: нечасто – підвищення рівня лужної фосфатази крові; рідко – відхилення від норми рівня протромбіну, підвищені активності амілази, *частота невідома* – підвищене міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) у пацієнтів, які отримували антагоністи вітаміну К.

* У дуже рідкісних випадках у пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від наявності факторів ризику, реєструвалися тривалі (протягом кількох місяців або років) інвалідизуючі та потенційно необоротні серйозні побічні реакції, які вражали різні системи організму, зокрема органи чуття. Серед таких реакцій — тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатія із супутньою парестезією, депресія, втома, тривога, панічні атаки, суїцидальні думки, невралгії, порушення концентрації уваги, порушення пам’яті, порушення сну, порушення слуху, зору, смаку та нюху.

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

Термін придатності.

24 місяці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у захищеному від вологи і недоступному для дітей місці.

Упаковка.

5 таблеток у блістері, по 1 блістеру в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Сан Фармасьютикал Індастріз Лімітед/

Sun Pharmaceutical Industries Limited.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

1. Індастріал Ареа 3, Девас - 455001, Індія.

   Industrial Area 3, Dewas, 455001, India.

2. с. Гангувала, Паонта Сахіб, Дістрікт Сірмоур, Хімачал Прадеш 173025, Індія/

   V. Ganguwala, Paonta Sahib, District Sirmour, Himachal Pradesh 173025, India.