

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЦИПРОФЛОКСАЦИН
(CIPROFLOXACIN)

Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин;

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

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

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів.

Код АТС J01M A02.

Клінічні характеристики.

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

- Інфекції дихальних шляхів: ципрофлоксацин можна рекомендувати для лікування 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 інфекції, спричинені грамнегативними мікроорганізмами, зокрема *Pseudomonas aeruginosa*, або стафілококами.
- Інфекції очей.
- Інфекції нирок та/або сечовивідних шляхів.
- Інфекції статевих органів, включаючи аднексит, гонорею та простатит.
- Інфекції органів черевної порожнини (наприклад інфекції шлунково-кишкового тракту, жовчовивідних шляхів, перитоніт).
- Інфекції шкіри та м'яких тканин.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Сепсис.
- Інфекції або високий ризик інфекцій (профілактика) у хворих з ослабленою імунною системою (у тому числі під час лікування імунодепресантами та при нейтропенії).
- Вибіркова деконтамінація кишечника під час лікування імунодепресантами.
- Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*.

Діти. Ципрофлоксацин можна застосовувати дітям як препарат другої та третьої лінії для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту, спричинених

Escherichia coli (у клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 1 до 17 років), а також для лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (у клінічних дослідженнях вік дітей, які одержували лікування, становив від 5 до 17 років).

Лікування ципрофлоксацином 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 проводилося тільки за переліченими вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Інгаляційна форма сибірської виразки у дорослих та дітей.

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

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

Спосіб застосування та дози.

Необхідно дотримуватись офіційних рекомендацій щодо належного застосування антибактеріальних засобів.

Режим дозування: якщо не призначено інше, рекомендуються наступні добові дози:

Для дорослих

Інфекції дихальних шляхів (залежно від тяжкості захворювання і збудника)	2×500 мг до 2×750 мг
Інфекції сечовивідних шляхів: – гострі, неускладнені; – цистит у жінок (перед менопаузою); – ускладнені.	2×250 мг до 2×500 мг разова доза 500 мг 2×500 мг до 2×750 мг
Гонорея: – екстрагенітальна; – гостра неускладнена.	2×250 мг разова доза 500 мг
Інфекції статевих органів: – неускладнена гонорея (включаючи екстрагенітальні вогнища інфекції); – аднексит, простатит, орхоепідідиміт.	1×500 мг 2×500 мг до 2×750 мг
Діарея	2×500 мг
Інші інфекції (див. «Показання»)	2×500 мг
– При особливо тяжких, небезпечних для життя інфекціях, наприклад при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз; – при інфекціях кісток і суглобів; – септицемії; – перитоніті, зокрема при наявності <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> або <i>Streptococcus</i> .	2×750 мг
Інгаляційна форма сибірської виразки (після контакту)	2×500 мг
Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i>	1×500 мг

Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів

Діти і підлітки

- Ускладнення муковісцидозу

Найвні клінічні і фармакокінетичні дані свідчать на користь застосування ципрофлоксацину для лікування легеневих загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей та підлітків з муковісцидозом легень (віком 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 двічі на добу (максимальна добова доза – 1500 мг ципрофлоксацину).

- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів та пієлонефриті доза становить 10-20 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально кожні 12 годин, 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

У дорослих

- Порушення функції нирок:

– при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

– при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування (для всіх лікарських форм).

- Порушення функції нирок та гемодіаліз:

– при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

– при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування.

- Порушення функції нирок та хронічний перитонеальний діаліз в амбулаторних умовах:

– пероральне застосування ципрофлоксацину у формі таблеток, вкритих оболонкою, у дозі 1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацину.

- Порушення функції печінки:

– корекція дози не потрібна.

- Порушення функції нирок та печінки:

– при кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м² (помірна ниркова недостатність) або його концентрації у плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 1000 мг на добу для перорального застосування;

– при кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м² (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації у плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину має становити 500 мг на добу для перорального застосування.

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

Спосіб застосування. Таблетки ципрофлоксацину, вкриті оболонкою, слід ковтати не розжовуючи і запивати невеликою кількістю рідини.

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

Прийом препарату натщесерце прискорює засвоєння активної речовини. У такому випадку таблетки ципрофлоксацину, вкриті оболонкою, не слід приймати одночасно з вживанням

молочних продуктів або напоїв, збагачених мінералами (молоко; йогурт; апельсиновий сік, збагачений кальцієм). Проте кальцій, що міститься у раціоні, суттєво не впливає на всмоктування ципрофлоксацину.

Коли захворювання протікає у тяжкій формі або через інші причини (наприклад якщо хворий отримує ентеральне харчування) і приймати таблетки ципрофлоксацину неможливо, рекомендується перейти на ін'єкційну форму ципрофлоксацину. Після курсу ін'єкцій лікування можна продовжити із застосуванням таблеток ципрофлоксацину.

Тривалість лікування

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом принаймні 3 днів після нормалізації температури тіла або зникнення клінічних симптомів. Середня тривалість лікування становить:

- 1 день при гострій неускладненій гонорей та циститі;
- до 7 днів при інфекціях нирок, сечовивідних шляхів та органів черевної порожнини;
- у хворих зі зниженим імунітетом лікування проводять протягом усього періоду нейтропенії;
- при остеомієліті курс лікування може становити до 2 місяців;
- 7-14 днів при всіх інших інфекціях;
- загальна тривалість лікування легеневої форми 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 має тривати щонайменше 10 днів.

Діти та підлітки

- Ускладнення муковісцидозу

При ускладненнях муковісцидозу легень, спричиненого *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.

При лікуванні легеневої форми сибірської виразки (після контакту) співвідношення «ризик-користь» доводить, що застосування ципрофлоксацину у хворих дітей є доцільним.

Побічні реакції.

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

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

Імунна система: алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

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

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

Органи слуху: порушення слуху, дзвін у вухах, втрата слуху.

Органи зору: порушення зору, порушення кольорового сприйняття, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, ністагм.

Серце: тахікардія, подовження інтервалу QT, шлуночкові аритмія, піруетна тахікардія*, тріпотіння передсердь, стенокардія, інфаркт міокарда, відчуття серцебиття, зупинка серця.

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

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

Шлунково-кишковий тракт: диспепсичні розлади, метеоризм, анорексія, дисфагія, нудота, блювання, діарея, біль у ділянці шлунка і кишечника, панкреатит, болючість слизової оболонки порожнини рота, перфорація кишечника, шлунково-кишкові кровотечі.

Гепатобіліарна система: підвищення рівнів трансаміназ та білірубину, порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний), некроз печінки (дуже рідко – прогресуючий до печінкової недостатності, яка загрожує життю).

Шкіра та підшкірна клітковина: висипання, кропив'янка, свербіж, реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирців, петехії, еритема, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, ексфолюативний дерматит.

Скелетно-м'язова система і система сполучної тканини: артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових), загострення симптомів міастенії, м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, у поперековій ділянці, у грудній клітині).

Нирки і сечовидільні шляхи: порушення сечовипускання, порушення функції нирок, ниркова недостатність, поліурія, гематурія, циліндрурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит, уретральна кровотеча.

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

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

* Ці реакції спостерігалися переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризику пролонгації інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Наступні небажані побічні явища мають підвищену частоту виникнення у підгрупах пацієнтів, яким застосовують препарат внутрішньовенно або послідовно (після внутрішньовенного ведення – пероральний спосіб застосування):

Блювання, транзиторне збільшення активності трансаміназ, висип

Тромбоцитопенія, тромбоцитемія, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезії та дизестезії, судом, запаморочення, візуальні порушення, втрата слуху, тахікардія, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, транзиторна печінкова недостатність, жовтяниця, ниркова недостатність, набряки

Панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, порушення нюху, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожиль.

Застосування дітям. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

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

Період годування груддю.

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

Діти.

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

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

Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Особливості застосування.

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

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

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

Інфекції сечового тракту. Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого тазу можуть бути викликані фторохінолон-резистентними *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин має призначатися одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком клінічних ситуацій з виключенням ципрофлоксацин-резистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Кардіальні порушення. Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ. «Побічні реакції»). Загалом, пацієнти літнього віку можуть

бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричиняти пролонгацію інтервалу QT (наприклад антиаритмічні препарати класу Ia або III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики), та у хворих із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад пролонгація QT в анамнезі, некоригована гіпокаліємія).

Діти та підлітки. Аналіз наявних даних щодо безпеки застосування ципрофлоксацину хворим віком до 18 років, більшість із яких страждали на муковісцидоз, не надав жодних доказів пошкодження хрящової тканини або суглобів, асоційованого з лікуванням. Застосування ципрофлоксацину за іншими показаннями, окрім лікування легеневих ускладнень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом (віком 5-17 років), лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів і пієлонефриту, спричинених *E.coli* (віком 1-17 років), і сибірської виразки після контакту не вивчалось. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину дітям за іншими показаннями обмежений.

Застосування ципрофлоксацину у дітей та підлітків повинне проводитися згідно діючих офіційних рекомендацій. Лікування з застосуванням ципрофлоксацину має проводити лише лікар із досвідом ведення дітей та підлітків хворих на кістозний фіброз та/або тяжкі інфекції.

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

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

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

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

Clostridium Difficile виробляє токсини A і B, які сприяють розвитку антибіотик-асоційованої діареї. *Clostridium Difficile* виробляє велику кількість токсину, спричиняє підвищення захворюваності та смертності через можливу стійкість збудника до антимікробної терапії та необхідність проведення колектомії. Необхідно пам'ятати про можливість виникнення антибіотик-асоційованої діареї, викликаної *Clostridium Difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотик-асоційованої діареї, викликаної *Clostridium Difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, викликаної *Clostridium Difficile*, розглядається або вже підтверджено, використання антибіотиків, які не діють на *Clostridium Difficile*, можливо, необхідно буде припинити. В залежності від клінічних даних необхідно проводити корекцію водно-електролітного балансу, розглянути необхідність додаткового введення білкових препаратів, застосувати антибактеріальні препарати, до яких є чутливою *Clostridium Difficile*. Також може виникнути необхідність у хірургічному втручанні.

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялось про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта. У випадку появи будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або

напруженість передньої черевної стінки), лікування слід припинити. Також може визначатися тимчасове збільшення рівня трансаміназ, лужної фосфатази, розвиток холестатичної жовтяниці, особливо у пацієнтів з попереднім ушкодженням печінки.

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

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

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

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

Цитохром P450. Відомо, що ципрофлоксацин є інгібітором помірної дії ферментів 1A2 цитохрому P450. 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 викликати 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 псевдонегативних результатів аналізу посіву від пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин не застосовують в якості монотерапії для лікування тяжких інфекцій, викликаних грампозитивними або анаеробними бактеріями.

Діарея мандрівників.

При виборі ципрофлоксацину 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 в залежності від результатів мікробіологічного дослідження.

Легенева форма сибірської виразки.

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

Ципрофлоксацин застосовують з обережністю у пацієнтів із міастенією гравіс.

Одночасне призначення ципрофлоксацину і метотрексату не рекомендується.

Бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі. Клінічні випробування включали дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід існує в лікуванні дітей віком від 1 до 5 років.

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

Нирки та сечовидільна система. Повідомлялось про кристалурию, пов'язану з застосуванням ципрофлоксацину. Пацієнти, що приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

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

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H₂-рецепторів.

Харчові та молочні продукти. Слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (наприклад 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 ципрофлоксацин, призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові. Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Лідокаїн. Дослідження за участю здорових добровольців показали, що одночасне застосування лікарських засобів, що містять лідокаїн та ципрофлоксацин, інгібітор ізоензиму СYP450 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 здійснювати під час і одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії. Ципрофлоксацин *in vitro* виявляє високу ефективність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних збудників. Механізм антибактеріальної дії обумовлений здатністю ципрофлоксацину пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу та топоізомеразу IV), які є необхідними в багатьох процесах 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 плазмід-опосередкованої 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. При необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу щодо деяких видів інфекцій є сумнівною.

До ципрофлоксацину загалом чутливі *in vitro* наступні роди та види бактерій:

аеробні грампозитивні мікроорганізми (*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus* spp.);

аеробні грамнегативні мікроорганізми (*Aeromonas* spp., *Brucella* spp., *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus 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 виявляють: *Acinetobacter baumann*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *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 наступні мікроорганізми виявляють спадкову резистентність до ципрофлоксацину: *Staphylococcus aureus* (метицилінрезистентні) та *Stenotrophomonas maltophilia, Actinomyces, Enterococcus faecium, Listeria monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum*, анаеробні мікроорганізми (за винятком *Mobiluncus, Peptostreptococcus, Propionibacterium acnes*).

Дані щодо легеневої форми сибірської виразки

Рекомендації щодо застосування у людини базуються в основному на чутливості мікроорганізмів *in vitro*, на даних досліджень на експериментальних тваринах та на обмежених даних щодо застосування людині. 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 щодо лікування сибірської виразки.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика ципрофлоксацину вивчалась у різних людських популяціях. Постійна середня пікова концентрація ципрофлоксацину у сироватці дорослих осіб, які приймали по 500 мг перорально кожні 12 годин, становить 2,97 мкг/мл.

Абсорбція. Після перорального застосування таблеток ципрофлоксацину у дозі 250 мг та 500 мг ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно з верхнього відділу тонкого кишечника.

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

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %. Максимальні концентрації у сироватці крові (C_{max}) і загальна площа під кривою «концентрація/час» (AUC) підвищувалися зі збільшенням дози.

Розподіл. Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками є незначним (20-30 %), він знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин вільно дифундує в позасудинний простір. Значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла, доводить, що ципрофлоксацин проникає у тканини у концентраціях, які можуть у багато разів перевищувати рівень препарату в сироватці крові.

Метаболізм. Були зафіксовані невисокі концентрації наступних чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацину (M1), сульфоципрофлоксацину (M2), оксоципрофлоксацину (M3) та формілципрофлоксацину (M4). Метаболіти M1-M3 виявляють *in vitro* антимікробну активність, подібну або нижчу за активність налідіксової кислоти. M4 у найменшій кількості є еквівалентом норфлоксацину у плані антимікробної активності *in vitro*.

Виведення. Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді як нирками, так і через кишечник.

Діти. Відповідно до групи пацієнтів та фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 250 мг.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці із картону;
по 10 таблеток у блістері; по 90 блістерів у коробці із картону.

Таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у пачці із картону;
по 10 таблеток у блістері; по 70 блістерів у коробці із картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження.

20300, Україна, м. Умань Черкаської обл., вул. Мануїльського, 8.

Дата останнього перегляду.

ИНСТРУКЦИЯ
для медицинского применения препарата

ЦИПРОФЛОКСАЦИН
(CIPROFLOXACIN)

Состав:

действующее вещество: ципрофлоксацин;

1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 250 мг;

1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал картофельный, крахмал кукурузный, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), тальк, натрия кроскармеллоза, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, полиэтиленгликоль 6000 (макрогол 6000), титана диоксид (Е 171), полисорбат 80.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Фармакотерапевтическая группа. Антибактериальные средства для системного применения. Группа фторхинолонов.
Код АТС J01M A02.

Клинические характеристики.

Показания. Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные возбудителями, чувствительными к ципрофлоксацину.

- Инфекции дыхательных путей: ципрофлоксацин можно рекомендовать для лечения пневмоний, вызванных *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* и стафилококками.
- Инфекции среднего уха (средний отит) и придаточных пазух носа (синусит), особенно инфекции, вызванные грамотрицательными микроорганизмами, в частности *Pseudomonas aeruginosa*, или стафилококками.
- Инфекции глаз.
- Инфекции почек и/или мочевыводящих путей.
- Инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею и простатит.
- Инфекции органов брюшной полости (например инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит).
- Инфекции кожи и мягких тканей.
- Инфекции костей и суставов.
- Сепсис.
- Инфекции или высокий риск инфекций (профилактика) у больных с ослабленной иммунной системой (в том числе во время лечения иммунодепрессантами и при нейтропении).
- Выборочная деконтаминация кишечника во время лечения иммунодепрессантами.

- Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

Дети. Ципрофлоксацин можно применять детям как препарат второй и третьей линии для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита, вызванных *Escherichia coli* (в клинических исследованиях возраст детей, получавших лечение, составлял от 1 до 17 лет), а также для лечения легочных осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом (в клинических исследованиях возраст детей, получавших лечение, составлял от 5 до 17 лет).

Лечение ципрофлоксацином можно назначать только после тщательной оценки соотношения «риск-польза» из-за вероятности развития побочных эффектов со стороны суставов и/или околосуставных тканей.

Лечение детей в рамках клинических исследований проводилось только по перечисленным выше показаниям. Клинический опыт применения ципрофлоксацина детям по другим показаниям ограничен.

Ингаляционная форма сибирской язвы у взрослых и детей.

Снижение риска возникновения или прогрессирования сибирской язвы после аэрогенного контакта с *Bacillus anthracis*.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим химиотерапевтическим средствам группы хинолонов и другим компонентам препарата; одновременное применение с тизанидином из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Способ применения и дозы.

Необходимо соблюдать официальные рекомендации относительно надлежащего применения антибактериальных средств.

Режим дозирования: если не назначено другое, рекомендуются следующие суточные дозы:

Для взрослых

Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести заболевания и возбудителя)	2×500 мг до 2×750 мг
Инфекции мочевыводящих путей: - Острые, неосложненные; - Цистит у женщин (перед менопаузой); - Осложненные.	2×250 мг до 2×500 мг разовая доза 500 мг 2×500 мг до 2×750 мг
Гонорея: - Экстрагенитальная; - Острая неосложненная.	2×250 мг разовая доза 500 мг
Инфекции половых органов: - Неосложненная гонорея (включая экстрагенитальные очаги инфекции); - Аднексит, простатит, орхоэпидидимит.	1×500 мг 2×500 мг до 2×750 мг
Диарея	2×500 мг
Другие инфекции (см. «Показания»)	2×500 мг
- При особо тяжелых, опасных для жизни инфекциях, например при рецидивирующих инфекциях у больных муковисцидозом; - При инфекциях костей и суставов; - Септицемии; - Перитоните, в частности при наличии <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i> .	2×750 мг
Ингаляционная форма сибирской язвы (после контакта)	2×500 мг

Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1×500 мг
---	----------

Дополнительная информация по отдельным группам пациентов

Дети и подростки

- Осложнения муковисцидоза

Имеющиеся клинические и фармакокинетические данные свидетельствуют в пользу применения ципрофлоксацина для лечения легочных обострений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей и подростков с муковисцидозом легких (в возрасте от 5 до 17 лет), для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (опыт применения только детям старше 5 до 17 лет), в дозе 20 мг ципрофлоксацина/кг массы тела перорально дважды в сутки (максимальная суточная доза - 1500 мг ципрофлоксацина).

- Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит

При осложненных инфекциях мочевыводящих путей и пиелонефрите доза составляет 10-20 мг ципрофлоксацина/кг массы тела перорально каждые 12 часов, но не более максимальной дозы 750 мг.

Режим дозирования для пациентов пожилого возраста (> 65 лет)

При лечении пациентов пожилого возраста следует применять как можно более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от степени тяжести заболевания и клиренса креатинина.

Режим дозирования при нарушении функции почек или печени

У взрослых

- Нарушение функции почек

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должен составлять 1000 мг в сутки для перорального применения;
 - при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови эквивалентно или более 2 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки для перорального применения (для всех лекарственных форм).

- Нарушение функции почек и гемодиализ:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должен составлять 1000 мг в сутки для перорального применения;
 - при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови эквивалентно или более 2 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки для перорального применения.

- Нарушения функции почек и хронический перитонеальный диализ в амбулаторных условиях:

- пероральное применение ципрофлоксацина в форме таблеток, покрытых оболочкой, в дозе 1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацина.

- Нарушения функции печени:

- коррекция дозы не требуется.

- Нарушение функции почек и печени:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должен составлять 1000 мг в сутки для перорального применения;
 - при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин/1,73 м² (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови эквивалентно или более 2 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки для перорального применения.

Отсутствует опыт применения препарата у детей с нарушением функции почек или печени.

Способ применения. Таблетки ципрофлоксацина, покрытые оболочкой, следует глотать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости.

Таблетки ципрофлоксацина, покрытые оболочкой, можно принимать независимо от приема пищи.

Прием препарата натощак ускоряет усвоение активного вещества. В таком случае таблетки ципрофлоксацина, покрытые оболочкой, не следует принимать одновременно с употреблением молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (молоко; йогурт; апельсиновый сок, обогащенный кальцием). Однако кальций, содержащийся в рационе, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина.

Когда заболевание протекает в тяжелой форме или по другим причинам (например если больной получает энтеральное питание) и принимать таблетки ципрофлоксацина невозможно, рекомендуется перейти на инъекционную форму ципрофлоксацина. После курса инъекций лечение можно продолжить с применением таблеток ципрофлоксацина.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического течения и бактериологического профиля. Важно продолжать лечение в течение не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов. Средняя продолжительность лечения составляет:

- 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите;
- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей и органов брюшной полости;
- у больных со сниженным иммунитетом лечение проводят в течение всего периода нейтропении;
- при остеомиелите курс лечения может составлять до 2 месяцев;
- 7-14 дней при всех других инфекциях;
- общая продолжительность лечения легочной формы сибирской язвы (после контакта) ципрофлоксацином (внутривенно или перорально) составляет 60 дней.

При инфекциях, вызванных стрептококками, лечение следует продолжать как минимум 10 дней во избежание риска развития поздних осложнений.

При инфекциях, вызванных *Chlamydia*, курс лечения также должен продолжаться не менее 10 дней.

Дети и подростки

- Осложнения муковисцидоза

При осложнениях муковисцидоза легких, вызванного *Pseudomonas aeruginosa*, у детей (в возрасте от 5 до 17 лет) продолжительность лечения составляет 10-14 дней.

- Осложненные инфекции мочевыводящих путей или пиелонефрит

При осложненных инфекциях мочевыводящих путей или пиелонефрите, вызванных *Escherichia coli*, курс лечения составляет 10-21 дней.

При лечении легочной формы сибирской язвы (после контакта) соотношение «риск-польза» доказывает, что применение ципрофлоксацина у больных детей является целесообразным.

Побочные реакции.

Инфекции и инвазии: грибковые супер-инфекции (кандидоз кожи; кандидоз оральный, желудочно-кишечный, вагинальный), антибиотико-ассоциированный колит (очень редко - с возможной летальностью).

Система кроветворения и лимфатическая система: эозинофилия, лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (опасная для жизни), угнетение костного мозга (опасное для жизни), лимфаденопатия, метгемоглобинемия, повышение уровня моноцитов.

Иммунная система: аллергические реакции, аллергический/ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок (опасный для жизни), реакции, подобные сывороточной болезни.

Психические расстройства: психомоторная возбудимость/тревожность, спутанность сознания и дезориентация, патологические сновидения, депрессия, галлюцинации, психотические реакции, нарушения поведения, суицидальные мысли, попытка самоубийства, маниакальная реакция, фобия, деперсонализация.

Нервная система: головная боль, мигрень, головокружение, сонливость, нарушения сна, бессонница, летаргия, внутричерепная гипертензия, слабость, нарушение координации, нарушение обоняния или вкуса, парестезии, дизестезии, гипестезии, гиперестезия, тремор, судороги, периферическая нейропатия и полинейропатия.

Органы слуха: нарушение слуха, звон в ушах, потеря слуха.

Органы зрения: нарушение зрения, нарушение цветового восприятия, снижение остроты зрения, двоение в глазах, боль в глазах, нистагм.

Сердце: тахикардия, удлинение интервала QT, желудочковая аритмия, пируэтная тахикардия *, трепетание предсердий, стенокардия, инфаркт миокарда, остановка сердца.

Сосуды: вазодилатация, гипотензия, синкопальное состояние, гипертензия, васкулит, геморрагический диатез, тромбоз сосудов головного мозга, флебит.

Органы дыхания, торакальные и медиастинальные расстройства: диспноэ (включая астматические состояния), носовое кровотечение, кровохарканье, бронхоспазм, отек легких или гортани, икота, легочная эмболия.

Желудочно-кишечный тракт: диспепсические расстройства, метеоризм, анорексия, дисфагия, тошнота, рвота, диарея, боль в области желудка и кишечника, панкреатит, болезненность слизистой оболочки полости рта, перфорация кишечника, желудочно-кишечные кровотечения.

Гепатобилиарная системы: повышение уровня трансаминаз и билирубина, нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный), некроз печени (очень редко - прогрессирующий к печеночной недостаточности, угрожающей жизни).

Кожа и подкожная клетчатка: сыпь, крапивница, зуд, фотосенсибилизация, появление неспецифических пузырьков, петехии, эритема, мультиформная эритема, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (с потенциальной угрозой жизни), токсический эпидермальный некролиз (с потенциальной угрозой жизни), острый генерализованный экзантематозный пустилез, эксфолиативный дерматит.

Скелетно-мышечная система и система соединительной ткани: артралгии, миалгии, артрит, повышение мышечного тонуса и судороги мышц, мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении, мышечно-скелетная боль (например боль в конечностях, в поясничной области, грудной клетке).

Почки и мочевыводящие пути: нарушение мочеиспускания, нарушение функции почек, почечная недостаточность, полиурия, гематурия, цилиндрурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит, кровотечение из уретры.

Общие состояния: неспецифический болевой синдром, недомогание, лихорадка, отеки, повышенная потливость (гипергидроз), гиперпигментация, нарушение походки, обострение подагры, вагинит, боль в грудных железах.

Лабораторные показатели: повышение уровня: щелочной фосфатазы крови, амилазы, липазы, триглицеридов, гаммаглутамилтрансферазы крови, мочевой кислоты; гипергликемия, гиперкалиемия, отклонения от нормы уровня протромбина, увеличение международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимающих антагонисты витамина К, ацидоз, изменения протромбинового времени.

* Эти реакции наблюдались преимущественно у пациентов с факторами риска пролонгации интервала QT (см. раздел «Особенности применения»)

Следующие нежелательные побочные явления имеют повышенную частоту возникновения в подгруппах пациентов, которым применяют препарат внутривенно или последовательно (после внутривенного ведения - пероральный способ применения):

Частые	Рвота, транзиторное повышение активности трансаминаз, сыпь
--------	--

Нечастые	Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, головокружение, визуальные нарушения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, артериальная гипотензия, транзиторная печеночная недостаточность, желтуха, почечная недостаточность, отеки
Редкие	Панцитопения, угнетение костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушение обоняния, нарушение слуха, васкулит, панкреатит, некроз печени, петехии, разрыв сухожилий

Применение детям. У детей артропатия наблюдается чаще (см. раздел «Особенности применения»).

Передозировка. Вследствие передозировки при пероральном применении в некоторых случаях отмечалось обратимое токсическое действие на паренхиму почек. Поэтому в случае передозировки, кроме проведения обычных мероприятий (промывание желудка, применение рвотных средств, введение большого количества жидкости, создание кислой реакции мочи), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать антациды, содержащие магний и кальций, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемодиализа или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (<10 %).

Сообщалось, что передозировка в дозе 12 г приводило к симптомам умеренной токсичности. Острая передозировка в дозе 16 г приводило к развитию острой почечной недостаточности. Симптомы передозировки включали головокружение, тремор, головную боль, усталость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, абдоминальный дискомфорт, почечную и печеночную недостаточность, а также кристаллургию и гематурию.

Применение в период беременности и кормления грудью.

Ципрофлоксацин нельзя применять беременным и кормящим грудью, учитывая отсутствие опыта его применения у этой категории пациентов.

Опираясь на данные испытаний на животных, нельзя полностью исключать вероятность повреждения суставных хрящей у новорожденных, тогда как возможность тератогенных эффектов (мальформаций) не подтверждена.

Период кормления грудью.

Ципрофлоксацин проникает в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей у новорожденных ципрофлоксацин не следует применять во время кормления грудью.

Дети.

Ципрофлоксацин можно применять детям как препарат второй и третьей линии для лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита, вызванных *Escherichia coli*, а также для лечения легочных осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом.

Лечение ципрофлоксацином можно назначать только после тщательной оценки соотношения «риск-польза» из-за вероятности развития побочных эффектов со стороны суставов и/или прилегающих тканей.

Клинический опыт применения ципрофлоксацина детям по другим показаниям ограничен.

Особенности применения.

Тяжелые инфекции и/или инфекции, вызванные грамположительными или анаэробными бактериями.

Для лечения тяжелых инфекций, инфекций, вызванных стафилококками или анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Пневмококки. Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения пневмококковых инфекций из-за недостаточной эффективности в отношении бактерий группы *Streptococcus pneumoniae*.
Инфекции мочевого тракта. Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза могут быть вызваны фторохинолон-резистентными *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин должен назначаться одновременно с другими соответствующими антибактериальными препаратами, за исключением клинических ситуаций с исключением ципрофлоксацин-резистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*. Если через 3 дня не наступает клиническое улучшение, терапию следует пересмотреть.

Данные об эффективности ципрофлоксацина при лечении постоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

Кардиальные нарушения. Ципрофлоксацин ассоциируется с удлинением интервала QT на электрокардиограмме (см. раздел. «Побочные реакции»). В общем, пациенты пожилого возраста могут быть более чувствительны к воздействию препарата на интервал QT. Следует с осторожностью применять ципрофлоксацин с сопутствующими препаратами, которые могут вызывать пролонгации интервала QT (например антиаритмические препараты класса Ia или III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики), и у больных с факторами риска указанных состояний (например пролонгация QT в анамнезе, некорректированная гипокалиемия).

Дети и подростки. Анализ имеющихся данных относительно безопасности применения ципрофлоксацина больным в возрасте до 18 лет, большинство из которых страдали муковисцидозом, не предоставил никаких доказательств повреждения хрящевой ткани или суставов, ассоциированного с лечением. Применение ципрофлоксацина по другим показаниям, кроме лечения легочных осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом (в возрасте 5-17 лет), лечения осложненных инфекций мочевыводящих путей и пиелонефрита, вызванных *E.coli* (в возрасте 1-17 лет), и сибирской язвы после контакта не изучалось. Клинический опыт применения ципрофлоксацина детям по другим показаниям ограничен.

Применение ципрофлоксацина у детей и подростков должно проводиться согласно действующих официальных рекомендаций. Лечение с применением ципрофлоксацина должен проводить только врач с опытом ведения детей и подростков больных кистозным фиброзом и / или тяжелыми инфекциями.

Повышенная чувствительность к препарату. В некоторых случаях гиперчувствительность и аллергические реакции могут наблюдаться уже после первого приема ципрофлоксацина, о чем следует немедленно сообщить врачу.

В единичных случаях анафилактические / анафилактоидные реакции могут прогрессировать до состояния шока, угрожающего жизни пациента. В некоторых случаях они наблюдаются уже после первого приема ципрофлоксацина. В этих случаях прием ципрофлоксацина необходимо приостановить и немедленно провести медикаментозное лечение (лечение анафилактического шока).

Желудочно-кишечный тракт. В случае возникновения в течение или после лечения тяжелой и стойкой диарей об этом следует сообщить врачу, поскольку этот симптом может маскировать тяжелое желудочно-кишечное заболевание (например псевдомембранозный колит, что может угрожать жизни с возможным летальным исходом), которое требует немедленного лечения. В таких случаях прием ципрофлоксацина необходимо прекратить и начать применение соответствующей терапии (например ванкомицин перорально 4×250 мг/сутки). Лекарственные средства, угнетающие перистальтику, противопоказаны.

Известно о случаях антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium Difficile*, которая может варьироваться по тяжести от легкой диареи до фатального колита, при использовании практически всех антибактериальных препаратов, в том числе и при использовании ципрофлоксацина. Лечение антибактериальными препаратами вызывает изменение нормальной флоры толстого кишечника, что в свою очередь приводит к чрезмерному росту *Clostridium Difficile*.

Clostridium Difficile вырабатывает токсины А и В, которые способствуют развитию антибиотик-ассоциированной диареи. *Clostridium Difficile* производит большое количество

токсина, вызывает повышение заболеваемости и смертности из-за возможной устойчивости возбудителя к антимикробной терапии и необходимость проведения колэктомии. Необходимо помнить о возможности возникновения антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium Difficile*, у всех пациентов с диареей после применения антибиотиков. Необходим тщательный сбор медикаментозного анамнеза, поскольку возможно развитие антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium Difficile* в течение двух месяцев после введения антибактериальных препаратов. Если диагноз антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium Difficile*, рассматривается либо подтверждено, использование антибиотиков, которые не действуют на *Clostridium Difficile*, возможно, необходимо будет прекратить. В зависимости от клинических данных необходимо проводить коррекцию водно-электролитного баланса, рассмотреть необходимость дополнительного введения белковых препаратов, применить антибактериальные препараты, к которым является чувствительной *Clostridium Difficile*. Также может возникнуть необходимость в хирургическом вмешательстве.

При приеме цiproфлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности с угрозой для жизни пациента. В случае появления каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженность передней брюшной стенки), лечение следует прекратить. Также может определяться временное повышение уровня трансаминаз, щелочной фосфатазы, развитие холестатической желтухи, особенно у пациентов с предыдущим повреждением печени.

Мышечно-скелетная система. В целом цiproфлоксацин нельзя применять у пациентов с заболеваниями сухожилий и расстройствами, связанными с применением хинолинов в анамнезе. Несмотря на это, в редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения польза/риск этим пациентам может быть назначен цiproфлоксацин для лечения отдельных тяжелых инфекционных процессов, а именно в случае неэффективности стандартной терапии или бактериальной резистентности, когда результаты микробиологических исследований оправдывают применение цiproфлоксацина. При применении цiproфлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (особенно Ахиллового сухожилия), иногда двусторонний, в первые 48 часов лечения. Риск тендинопатии может быть повышенным у пожилых пациентов или у пациентов, которые одновременно принимают кортикостероиды (см. раздел «Побочные реакции»). При возникновении любых признаков тендинита (например болезненный отек, воспаление) применение цiproфлоксацина следует прекратить. Пораженной конечности следует обеспечить покой.

Нервная система. Больные эпилепсией и пациенты, имеющие в анамнезе нарушения функции центральной нервной системы (например снижение судорожного порога, судороги в анамнезе, уменьшение интенсивности церебрального кровообращения, изменения в структуре головного мозга или инсульт), могут принимать цiproфлоксацин, только если ожидаемая польза превышает возможный риск, поскольку такие больные относятся к группе риска из-за возможных побочных реакций со стороны центральной нервной системы.

В некоторых случаях побочные реакции со стороны центральной нервной системы наблюдаются уже после первого приема цiproфлоксацина. В редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать до состояния, угрожающего жизни пациента. В таких случаях прием цiproфлоксацина необходимо прекратить и немедленно сообщить врачу.

Кожа и подкожная клетчатка. Было доказано, что цiproфлоксацин влечет возникновение реакций фоточувствительности, поэтому пациенты, принимающие цiproфлоксацин, должны избегать интенсивного солнечного света или ультрафиолетового облучения. При возникновении реакций фоточувствительности (подобных солнечным ожогам) терапию цiproфлоксацином следует прекратить.

Цитохром P450. Известно, что цiproфлоксацин является ингибитором умеренного действия ферментов 1A2 цитохрома P450. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении цiproфлоксацина и препаратов, которые метаболизируются аналогичным ферментным путем (таких как теofilлин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин). Увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови связано с угнетением их

метаболического клиренса ципрофлоксацином, что может вызвать специфические побочные эффекты.

Влияние на результаты лабораторных анализов. Ципрофлоксацин *in vitro* может влиять на результаты посева на *Mycobacterium spp.* путем подавления роста культуры микобактерий, что может привести к ложноотрицательным результатам анализа посева от пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Ципрофлоксацин не применяют в качестве монотерапии для лечения тяжелых инфекций, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями.

Диарея путешественников.

При выборе ципрофлоксацина следует учитывать информацию о резистентности к ципрофлоксацину возбудителей в странах, которые были посещены.

Инфекции костей и суставов.

Ципрофлоксацин следует применять в комбинации с другими антимикробными средствами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы.

Применение у людей основано на данных определения чувствительности *in-vitro*, опытов на животных, вместе с ограниченными данными, полученными у людей. Врач должен действовать в соответствии с национальными и/или международными протоколами лечения сибирской язвы.

Ципрофлоксацин применяют с осторожностью у пациентов с миастенией гравис.

Одновременное назначение ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется.

Бронхо-легочные инфекции при кистозном фиброзе. Клинические испытания включали детей и подростков 5-17 лет. Более ограниченный опыт существует в лечении детей от 1 до 5 лет.

Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит. Следует рассмотреть возможность лечения инфекций мочевого тракта с применением ципрофлоксацина, когда другое лечение не возможно. Лечение должно основываться на результатах микробиологического исследования.

Почки и мочевыделительная система. Сообщалось о кристаллурии, связанную с применением ципрофлоксацина. Пациенты, которые принимают ципрофлоксацин должны получать достаточное количество жидкости. Следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

Резистентность. Во время или после курса лечения ципрофлоксацином резистентные бактерии могут быть выделены, с или без клинически определяемой суперинфекции. Может существовать определенный риск выделения ципрофлоксацин-резистентных бактерий во время длительных курсов лечения и при лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Даже когда препарат принимать строго по указаниям врача, он может влиять на скорость реакции, что может препятствовать управлению автомобилем или другими механизмами. Это особенно характерно при приеме препарата параллельно с алкоголем.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и антиаритмических препаратов класса Ia или III, трициклических антидепрессантов, макролидов, антипсихотиков, поскольку ципрофлоксацин имеет аддитивный эффект при удлинении интервала QT (см. раздел «Особенности применения»).

Формирование хелатного комплекса. При одновременном применении ципрофлоксацина (перорально) и лекарственных средств, содержащих многовалентные катионы, минеральных добавок (например кальция, магния, алюминия, железа), фосфатсвязывающих полимеров (например севеламер, лантана карбонат), сукральфатов или антацидов, а также с препаратами с большой буферной емкостью (например таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, абсорбция ципрофлоксацина снижается. В связи с этим

ципрофлоксацин следует принимать или за 1-2 часа до или через 4 часа после приема этих препаратов.

Данное ограничение не касается антацидов, принадлежащих к классу блокаторов H₂-рецепторов.

Пищевые и молочные продукты. Следует избегать одновременного приема цiproфлоксацина и молочных или обогащенных минералами продуктов (например молоко, йогурт, апельсиновый сок с повышенным содержанием кальция). Остальные продукты с содержанием кальция в значительной мере не влияют на всасывание цiproфлоксацина.

Пробенецид. Пробенецид замедляет выведение цiproфлоксацина с желчью. Одновременное применение лекарственных средств, содержащих пробенецид и цiproфлоксацин, приводит к повышению концентрации цiproфлоксацина в плазме крови. Пробенецид влияет на почечную секрецию цiproфлоксацина.

Метоклопрамид. Метоклопрамид ускоряет всасывание цiproфлоксацина (при пероральном приеме), что приводит к сокращению времени до достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови. На биодоступность цiproфлоксацина никакого влияния не наблюдалось.

Омепразол. Одновременное применение цiproфлоксацина и лекарственных средств, содержащих омепразол, приводит к незначительному снижению C_{\max} и показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время (AUC)» цiproфлоксацина.

Тизанидин. С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови ассоциируются гипотензивные и седативные побочные реакции. Поэтому одновременное применение цiproфлоксацина и лекарственных средств, содержащих тизанидин, противопоказано (см. «Противопоказания»).

Теофиллин. Одновременное применение цiproфлоксацина и лекарственных средств, содержащих теофиллин, может привести к нежелательному повышению концентрации теофиллина в плазме крови, что может вызвать развитие побочных реакций. В редких случаях побочные реакции могут угрожать жизни или иметь фатальный исход. Если одновременного применения этих препаратов избежать нельзя, следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и адекватно снижать его дозу (см. раздел «Особенности применения»).

Другие производные ксантина. После одновременного применения цiproфлоксацина и средств, содержащих кофеин или пентоксифиллин (окспентифиллин), сообщалось о повышении концентрации этих ксантинов в сыворотке крови.

Метотрексат. При одновременном назначении цiproфлоксацина возможно замедление тубулярного транспорта (почечный метаболизм) метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность возникновения побочных токсических реакций, вызванных метотрексатом. Одновременное назначение цiproфлоксацина и метотрексата не рекомендуется.

Нестероидные противовоспалительные средства. Исследования на животных показали, что комбинированное применение очень высоких доз хинолонов (ингибиторов гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (кроме ацетилсалициловой кислоты) может провоцировать судороги.

Циклоспорин. При одновременном применении цiproфлоксацина и циклоспорина наблюдалось транзиторное повышение концентрации сывороточного креатинина. Поэтому таким пациентам необходим регулярный контроль показателя концентрации сывороточного креатинина (дважды в неделю).

Антагонисты витамина К. При одновременном применении цiproфлоксацина и антагониста витамина К может усиливаться антикоагулянтная действие последнего. Степень риска может варьировать в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния больного, поэтому точно оценить влияние цiproфлоксацина на повышение значения международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Следует проводить регулярный контроль МНО во время и сразу после одновременного введения цiproфлоксацина и антагониста витамина К (например варфарина, аценокумарола, фенпрокумона или флуиндиона). Имеются сообщения о повышении активности оральных

антикоагулянтов у пациентов, получавших антибактериальные препараты, в частности фторхинолоны.

Дулоксетин. Несмотря на отсутствие клинических данных, можно предусмотреть возможность взаимодействия при применении цiproфлоксацина и дулоксетина (см. раздел «Особенности применения»).

Ропинирол. Мониторинг побочных эффектов ропинирола и соответствующее корректирование дозы рекомендуется осуществлять во время и сразу после совместного введения с цiproфлоксацином (см. раздел «Особенности применения»).

Лидокаин. Исследование с участием здоровых добровольцев показали, что одновременное применение лекарственных средств, содержащих лидокаин и цiproфлоксацин, ингибитор изоэнзима CYP450 1A2 умеренного действия, приводит к уменьшению клиренса лидокаина, который был введен внутривенно, на 22%. Хотя лидокаин хорошо переносится, после одновременного применения его с цiproфлоксацином может наблюдаться определенное взаимодействие, которая может сопровождаться побочными реакциями.

Клозапин. После одновременного применения 250 мг цiproфлоксацина с клозапином в течение 7 дней сывороточные концентрации клозапина и N-десметилклозапина были повышены на 29 % и 31 % соответственно. Клиническое наблюдение и соответствующая коррекция дозы клозапина рекомендуется осуществлять во время и сразу после одновременного применения с цiproфлоксацином (см. раздел «Особенности применения»).

Силденафил. Во время исследований с участием здоровых добровольцев было обнаружено, что C_{max} и AUC силденафила повышаются примерно вдвое после перорального применения 50 мг одновременно с 500 мг цiproфлоксацина. Следует с осторожностью назначать цiproфлоксацин одновременно с силденафилом, тщательно оценивая соотношение «риск-польза».

Фенитоин. Одновременное назначение цiproфлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточных концентраций фенитоина, поэтому рекомендуется мониторинг уровней препаратов.

Пероральные сахароснижающие средства. При одновременном применении пероральных противодиабетических препаратов, особенно сульфонилмочевины (например глибенкламид, глимепирид) были сообщения о гипогликемии, связанной вероятно с потенцированием цiproфлоксацином действия пероральных противодиабетических средств (см. «Побочные реакции»).

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Механизм действия. Цiproфлоксацин *in vitro* проявляет высокую эффективность в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных возбудителей. Механизм антибактериального действия обусловлен способностью цiproфлоксацина подавлять топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу и топоизомеразу IV), которые необходимы во многих процессах жизненного цикла ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

Механизм резистентности. Резистентность к цiproфлоксацину *in vitro* обычно связана с мутациями сайта-мишени, которые возникают в бактериальных топоизомеразах и ДНК-гиразе путем многоступенчатых мутаций. Одинарные мутации могут скорее привести к снижению чувствительности, а не к клинической резистентности. Однако множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность к цiproфлоксацину и перекрестную резистентность к хинолонам.

Механизмы резистентности, которые инактивируют другие антибиотики, такие как снижение проницаемости наружной стенки бактерии (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) и активное выведение препарата из клетки (эфлюкс), могут повлиять на чувствительность к цiproфлоксацину. Сообщалось о развитии плазмид-опосредованной резистентности, кодированной *qnr* геном антибиотикорезистентности. Механизмы резистентности, которыми инактивируются пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, макролиды и тетрациклины, могут не влиять на антибактериальную активность

ципрофлоксацина. Организмы, устойчивые к этим препаратам, могут быть чувствительными к цiproфлоксацину.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК), как правило, не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Чувствительность к цiproфлоксацину in vitro. Распространенность приобретенной резистентности выделенных видов может варьировать в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. При необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местная распространенность резистентности приобрела такой уровень, что польза от применения средства в отношении некоторых видов инфекций сомнительна.

К цiproфлоксацину в целом чувствительны *in vitro* следующие роды и виды бактерий: *аэробные грамположительные микроорганизмы* (*Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*);

аэробные грамотрицательные микроорганизмы (*Aeromonas spp.*, *Brucella spp.*, *Citrobacter koseri*, *Francisella tularensis*, *Haemophilus ducreyi*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibrio spp.*, *Yersinia pestis*);

анаэробные микроорганизмы (*Mobiluncus*)

другие микроорганизмы: (*Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*).

Различную чувствительность к цiproфлоксацину обнаруживают: *Acinetobacter baumann*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *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*.

Считается, что следующие микроорганизмы проявляют наследственную резистентность к цiproфлоксацину: *Staphylococcus aureus* (метициллинрезистентные) и *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*).

Данные по легочной форме сибирской язвы

Рекомендации по применению у человека базируются в основном на чувствительности микроорганизмов *in vitro*, на данных исследований на экспериментальных животных и на ограниченных данных по применению человеку. Эффективным считается применение цiproфлоксацина в течение двух месяцев в дозе 500 мг для предотвращения заболевания сибирской язвой у человека. Врач должен проводить лечение согласно национальным и/или международным консенсуальным документам по лечению сибирской язвы.

Фармакокинетика.

Фармакокинетика цiproфлоксацина изучалась в различных человеческих популяциях. Постоянная средняя максимальная концентрация цiproфлоксацина в сыворотке взрослых, принимавших по 500 мг каждые 12 часов, составляет 2,97 мкг / мл.

Абсорбция. После перорального применения таблеток цiproфлоксацина в дозе 250 мг и 500 мг цiproфлоксацин быстро и хорошо всасывается, преимущественно из верхнего отдела тонкого кишечника.

Максимальные концентрации в сыворотке крови достигается через 1-2 часа.

Абсолютная биодоступность препарата составляет 70-80 %. Максимальные концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и общая площадь под кривой «концентрация/время» (AUC) повышались с увеличением дозы.

Распределение. Процент связывания цiproфлоксацина с белками незначителен (20-30 %), он находится в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Цiproфлоксацин свободно диффундирует в внесосудистое пространство. Значительный объем распределения в состоянии устойчивого равновесия, который составляет 2-3 л/кг массы тела, доказывает,

что ципрофлоксацин проникает в ткани в концентрациях, которые могут во много раз превышать уровень препарата в сыворотке крови.

Метаболизм. Были зафиксированы невысокие концентрации следующих четырех метаболитов: диэтилципрофлоксацина (М1), сульфоципрофлоксацина (М2), оксоципрофлоксацина (М3) и формилципрофлоксацина (М4). Метаболиты М1-М3 проявляют *in vitro* антимикробную активность, подобную или ниже активности налидиксовой кислоты. М4 в малом количестве является эквивалентом норфлоксацина в плане антимикробной активности *in vitro*.

Выведение. Ципрофлоксацин выделяется преимущественно в неизменном виде как почками, так и через кишечник.

Дети. Согласно группы пациентов и фармакокинетического анализа педиатрических больных с различными инфекциями, прогнозируемый период полувыведения у детей составляет примерно 4-5 часов.

Фармацевтические характеристики.

Основные физико-химические свойства:

таблетки круглой формы, покрытые оболочкой, белого или белого с желтоватым оттенком цвета, верхняя и нижняя поверхность которых выпуклые. На разломе при рассмотрении под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Таблетки, покрытые оболочкой, по 250 мг.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона;

по 10 таблеток в блистере; по 90 блистеров в коробке из картона.

Таблетки, покрытые оболочкой 500 мг.

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в пачке из картона;

по 10 таблеток в блистере; по 70 блистеров в коробке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местоположение.

20300, Украина, г. Умань Черкасской обл., ул. Мануильского, 8.

Дата последнего пересмотра.