

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЦИПРОБАЙ®**  
**(CIPROBAU®)**

**Склад:**

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка містить 582 мг ципрофлоксацину гідрохлориду, що відповідає 500 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль кукурудзяний, кросповідон, кремнію діоксид високодисперсний, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 4000, титану діоксид.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою 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 може рекомендуватися 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 і сечовивідних шляхів.

Інфекції статевих органів, включаючи аднексит, гонорею та простатит.

Інфекції органів черевної порожнини (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 meningitides*.

При призначенні слід брати до уваги діючу інструкцію для медичного застосування для належного застосування антибактеріального засобу.

**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 загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом легень (у клінічних дослідженнях вік дітей, що одержували лікування, становив від 5 до 17 років).

Лікування ципрофлоксацином може бути призначене тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь, через ймовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколишніх тканин.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилося тільки за переліченими вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину у дітей за іншими показаннями обмежений.

*Дорослі та діти.*

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

### **Протипоказання.**

Ципрофлоксацин не слід застосовувати при підвищеній чутливості до активної речовини препарату, 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 в плазмі крові.

### **Спосіб застосування та дози.**

*Режим дозування*

Якщо не призначено інше, рекомендуються наступні добові дози:

*Для дорослих*

	<b>Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (мг ципрофлоксацину)</b>
Інфекції дихальних шляхів (залежно від тяжкості захворювання і збудника)	2 x 500 мг до 2 x 750 мг
Інфекції сечовивідних шляхів: - гострі, неускладнені; - цистит у жінок (до менопаузи); - ускладнені.	2 x 250 мг до 2 x 500 мг разова доза 500 мг 2 x 500 мг до 2 x 750 мг
Гонорея: - екстрагенітальна; - гостра неускладнена.	2 x 250 мг разова доза 500 мг
Інфекції статевих органів: - неускладнена гонорея (включаючи екстрагенітальні вогнища інфекції); - аднексит, простатит, орхоепідиміт.	1 x 500 мг 2 x 500 мг до 2 x 750 мг
Ціарея	2 x 500 мг
Інші інфекції (див. розділ «Показання»)	2 x 500 мг

	Таблетки, вкриті плівковою оболонкою (мг ципрофлоксацину)
- При особливо тяжких, небезпечних для життя інфекціях, наприклад, при рецидивуючих інфекціях у хворих на муковісцидоз; - при інфекціях кісток і суглобів, септицемії, перитоніті, зокрема, за наявності <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> або <i>Streptococcus</i>	2 x 750 мг
Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitides</i> .	1 x 500 мг

Додаткова інформація щодо окремих груп хворих

*Діти і підлітки*

Ускладнення муковісцидозу

Наявні 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 у дітей віком від 5 до 17 років), у дозі 20 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально двічі на добу (максимальна добова доза 1500 мг ципрофлоксацину) або 10 мг ципрофлоксацину/кг маси тіла внутрішньовенно три рази на добу (максимальна добова доза – 1200 мг ципрофлоксацину).

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

При ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів та пієлонефриті доза становить 6-10 мг Ципрофлоксацину/кг маси тіла внутрішньовенно кожні вісім годин, але не більше максимальної дози 400 мг, або 10-20 мг Ципрофлоксацину/кг маси тіла перорально кожні 12 годин, але не більше максимальної дози 750 мг.

*Режим дозування для літніх пацієнтів (> 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 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу для перорального застосування.
- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації в плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 500 мг на добу для перорального застосування.

Порушення функції нирок та гемодіаліз:

- При кліренсі креатиніну від 30 до 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу для перорального застосування.
- При кліренсі креатиніну менше 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (тяжка ниркова недостатність) чи його концентрації в плазмі крові еквівалентно або більше 2 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину повинна 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 плівковою 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 м<sup>2</sup> (помірна ниркова недостатність) або його концентрації в плазмі крові від 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальна добова доза ципрофлоксацину повинна становити 1000 мг на добу для перорального застосування.

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

Немає досвіду застосування препарату у дітей з порушенням функції нирок або печінки.

### *Спосіб застосування*

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

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

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

Якщо тяжкість захворювання пацієнта або інші причини (наприклад, якщо хворий отримує ентеральне харчування) не дозволяють приймати таблетки ципрофлоксацину, вкриті плівковою оболонкою, рекомендується перейти на терапію внутрішньовенною лікарською формою ципрофлоксацину. Після внутрішньовенного введення можна продовжити лікування пероральним способом.

### *Тривалість лікування*

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та бактеріологічного профілю. Важливо продовжувати лікування протягом, принаймні, 3 днів з моменту зникнення гарячки або клінічних симптомів. Середня тривалість лікування:

- 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.

При інфекціях, спричинених стрептококами, лікування слід продовжити як мінімум 10 днів для уникнення ризику розвитку ускладнень у віддаленому періоді.

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.

**Побічні реакції.**

Небажані побічні реакції на препарат, засновані на всіх клінічних дослідженнях з ципрофлоксацином (оральна і парентеральна форми), класифіковані за категоріями частоти CIOMS III, наводяться нижче (загальна кількість досліджуваних n = 51721, дата блокування бази даних: 15 травня 2005).

Частоту небажаних побічних реакцій, про які повідомлялося з приводу ципрофлоксацину, узагальнено у нижченаведеній таблиці. В рамках кожного групування частоти випадків небажані побічні явища наводяться у порядку зменшення серйозності.

Дуже часті ( $\geq 1/10$ ); часті ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасті ( $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ); рідкі ( $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ ); дуже рідкі ( $\leq 1/10000$ ), не відомо (не можна оцінити на основі наявних даних).

Небажані побічні реакції, ідентифіковані лише під час постмаркетингового дослідження і частота яких не може бути визначена, наводяться за позначенням «не відомо».

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Не відомо
<b>Інфекції та інвазії</b>		Грибкові суперінфекції	Антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко – з можливим летальним кінцем)		
<b>Порушення з боку кровотворної та лімфатичної систем</b>		Еозинофілія	Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитоз	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (така, що загрожує життю), пригнічення кісткового мозку (таке, що загрожує життю)	
<b>Порушення з боку імунної системи</b>			Алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк	Анафілактичні реакції, анафілактичний шок (такий, що загрожує життю) і реакції, подібні до сироваткової хвороби	

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Не відомо
Розлади харчування та порушення обміну речовин		Анорексія	Гіперглікемія		
Психічні розлади		Психомоторна збудливість/ тривожність	Сплутаність свідомості і дезорієнтація, неспокій, підвищена сонливість, депресія, галюцинації	Психози	
Порушення з боку нервової системи		Головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку	Парестезії, дизестезії, гіпостезії, тремор, судоми, вертиго	Мігрень, порушення координації, порушення нюху, гіперестезія і внутрішньочерепна гіпертензія	Периферична нейропатія та полінейропатія
Порушення з боку органів зору			Порушення зору	Порушення кольорового сприйняття	
Порушення з боку органів слуху і рівноваги			Дзвін у вухах, глухота	Порушення слуху	
Порушення з боку серця			Тахікардія		Подовження інтервалу QT, шлуночкова аритмія, двонаправлена шлуночкова тахікардія *
Порушення з боку судинної системи			Вазодилатація, зниження артеріального тиску, непритомність	Васкуліт	
Порушення з боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади			Диспное (включаючи астматичні стани)		
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, діарея	Блювання, біль у ділянці шлунка і кишечнику, диспептичні розлади, метеоризм		Панкреатит	

Клас системи органів	Часті	Нечасті	Рідкі	Дуже рідкі	Не відомо
Порушення з боку печінки і жовчних шляхів		Підвищення рівня трансаміназ, гіпербілірубінемія	Порушення функції печінки, жовтяниця, гепатит (неінфекційний)	Некроз печінки (дуже рідко прогресуючий до печінкової недостатності, що загрожує життю)	
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, кропив'янка	Реакції фоточутливості, поява неспецифічних пухирів	Петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (з потенційною загрозою життю) і токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю)	
Розлади з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини		Артралгії	Міалгії, артрити, підвищення м'язового тонуусу і судом м'язів	М'язова слабкість, тендиніти, розриви сухожиль (переважно ахілових), загострення симптомів міастенії	
Розлади з боку нирок і сечовидільної системи		Порушення функції нирок	Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія, тубулоінтерстиціальний нефрит		
Розлади з боку організму в цілому, реакції у місці введення		Неспецифічний больовий синдром, нездужання, гарячка	Набряки, підвищена піглієвість (гіпергідроз)	Порушення ходи	
Відхилення лабораторних показників		Підвищення рівня лужної фосфатази в крові	Відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення рівня амілази		

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

Наступні небажані побічні явища належать до категорії підвищеної частотності у підгрупах пацієнтів, які отримують препарат внутрішньовенно або послідовно (після внутрішньовенного ведення – пероральний режим):

Часті	Блювання, транзиторне збільшення активності трансаміназ, висипання
Нечасті	Тромбоцитопенія, тромбоцитоз, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезії, дизестезії, судоми, вертиго, запаморочення, порушення зору, порушення слуху, тахікардія, вазодилатація, зниження артеріального тиску, транзиторна печінкова недостатність, жовтяниця, ниркова недостатність, набряк
Рідкісні	Панцитопенія, пригнічення кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, порушення нюху, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожилля

### Застосування у дітей

Частота випадків артропатії, зазначена вище, засновується на даних, одержаних при дослідженнях дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається часто (див. розділ «Особливості застосування»).

### **Передозування.**

Внаслідок гострого передозування при пероральному застосуванні у низці випадків відмічалась оборотна токсична дія на паренхіму нирок.

Тому у випадку передозування, крім проведення звичайних заходів, рекомендується також контролювати функцію 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 %).

### **Застосування у період вагітності або годування груддю.**

#### *Вагітність.*

Оскільки безпека застосування ципрофлоксацину вагітним жінкам не була встановлена, і у зв'язку з тим, що дані випробувань на тваринах не дають можливість повністю виключити ймовірність пошкодження суглобних хрящів у новонароджених (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»), ципрофлоксацин не можна призначати вагітним жінкам.

Випробування на тваринах не надали жодних доказів тератогенних ефектів (мальформацій) від застосування препарату.

#### *Період годування груддю.*

Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобних хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід застосовувати під час годування груддю (див. розділ «Доклінічні дані з безпеки»).



**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 легеневиx загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом легень (у клінічних дослідженнях вік дітей, що одержували лікування, становив від 5 до 17 років).

Лікування ципрофлоксацином може бути призначене тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик-користь, через ймовірність розвитку побічних ефектів з боку суглобів та/або навколишніх тканин.

Лікування дітей у рамках клінічних досліджень проводилося тільки за переліченими вище показаннями. Клінічний досвід застосування ципрофлоксацину у дітей 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 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.

*Порушення серцевої діяльності*

Ципрофлоксацин асоціюється з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі (див. розділ «Побічні реакції»). Загалом, літні пацієнти можуть бути більш чутливими до впливу препарату на інтервал QT. Слід з обережністю застосовувати Ципрофлоксацин із супутніми препаратами, які можуть спричинити пролонгацію інтервалу QT (наприклад, антиаритмічні препарати класу Ia або III), та у хворих із факторами ризику щодо зазначених станів (наприклад, пролонгація QT в анамнезі, некорегована гіпокаліємія).

*Діти та підлітки*

Як і інші лікарські засоби цієї групи, доведено, що ципрофлоксацин може спричинити артропатію опорних суглобів у молодих тварин. Аналіз наявних даних з безпеки застосування ципрофлоксацину у хворих віком до 18 років, більшість з яких страждали на муковісцидоз, не надав жодних доказів пошкодження хрящової тканини або суглобів, асоційованого з лікуванням. Застосування ципрофлоксацину за іншими показаннями, окрім лікування легеневиx загострень, спричинених *Pseudomonas aeruginosa* у дітей з муковісцидозом легень (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 у дітей за іншими показаннями обмежений.

*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 вкрай 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 кінцем), яке вимагає негайного лікування. У таких випадках прийом ципрофлоксацину необхідно припинити і розпочати застосування відповідної терапії (наприклад, ванкоміцин, перорально, 4 x 250 мг/добу). Лікарські засоби, що інгібують перистальтику, протипоказані.

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

#### *Кістково-м'язова система*

При будь-яких ознаках тендиніту (наприклад, болюча припухлість, запалення) про це слід повідомити лікаря і припинити лікування антибіотиком. При цьому слід тримати уражену кінцівку у спокої і уникати невідповідного фізичного навантаження (оскільки може підвищитися ризик розриву сухожилля).

Розрив сухожилля (переважно ахілового) спостерігався переважно при застосуванні препарату в осіб літнього віку або у зв'язку з попереднім лікуванням глюкокортикоїдами.

Ципрофлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із порушеннями з боку сухожилів в анамнезі, асоційованими з лікуванням хінолонами

#### *Нервова система*

Хворі на епілепсію і пацієнти, які мають в анамнезі порушення функції центральної нервової системи (наприклад, зниження судомного порога, судоми в анамнезі, зниження кровообігу в судинах мозку, зміни у структурі головного мозку або інсульт), можуть приймати ципрофлоксацин лише у випадку переважання очікуваної користі над можливим ризиком, 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 загрозового життю пацієнта стану. 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 (наприклад, подібних до сонячних опіків) терапію ципрофлоксацином слід припинити.

#### *Цитохром P450*

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ензимів 1A2 цитохрому P450. Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і препаратів, які метаболізуються аналогічним ферментним шляхом (таких як теofilін, метилксантин, кофеїн, дулоксетин, клозапін). Збільшення концентрації цих препаратів у сироватці крові пов'язане з інгібуванням їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином, може викликати специфічні побічні ефекти.

#### *Вплив на результати лабораторних аналізів*

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на флору *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення росту в культурі мікобактерій, призводячи до хибнонегативних результатів аналізу посіву від пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

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

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем і працювати з механізмами через реакції з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції»). Це особливо характерно при прийомі препарату паралельно з алкоголем.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

##### *Антиаритмічні препарати класу Ia або III*

Слід дотримуватись обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і антиаритмічних препаратів класу Ia або III, оскільки ципрофлоксацин може посилювати пролонгацію 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), сульфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (наприклад, таблетки диданозину), що містять магній, алюміній або кальцій, знижується абсорбція ципрофлоксацину. У зв'язку з цим ципрофлоксацин слід приймати або за 1-2 години до, або, принаймні, через 4 години після прийому цих препаратів.

Дане обмеження не стосується антацидів, що належать до класу блокаторів H<sub>2</sub>-рецепторів.

##### *Харчові 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 ципрофлоксацину призводить до підвищення рівня концентрації ципрофлоксацину у плазмі крові.

*Метоклопрамід*

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину (при пероральному введенні), що призводить до скорочення часу досягнення максимальної концентрації препарату в 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 зменшення збільшення показника “площа під кривою співвідношення концентрація-час (AUC) ципрофлоксацину.

*Тизанідин*

У ході клінічного дослідження за участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину в плазмі крові (збільшення  $C_{max}$  у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника AUC – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні явища. Тому одночасне застосування ципрофлоксацину і лікарських засобів, що містять тизанідин, протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

*Теофілін*

Сумісне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в плазмі крові, що у свою чергу може спричинити розвиток побічних ефектів. У поодиноких випадках такі побічні ефекти 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 в плазмі крові. При цьому може збільшуватися ймовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. У зв'язку з цим за пацієнтами, які одержують комбіновану терапію метотрексатом і ципрофлоксацином, слід здійснювати ретельне спостереження.

*Нестероїдні протизапальні препарати*

Дослідження на тваринах показали, що комбіноване застосування дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гірази) і деяких нестероїдних протизапальних препаратів (виключаючи ацетилсаліцилову кислоту) 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 ципрофлоксацину. Ризик може варіюватися залежно від інфекції, віку, загального стану хворого, тому складно оцінити точний вплив ципрофлоксацину на підвищення значення Міжнародного нормалізованого відношення (INR). Слід здійснювати частий контроль INR під час і відразу після сумісного введення ципрофлоксацину та антагоніста вітаміну К (наприклад, варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флуїндіону).

*Глібенкламід*

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

*Дулоксетин*

У ході клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування дулоксетину та потужних інгібіторів ізоензиму CYP450 1A2 (таких як флювоксамін) може призвести до збільшення 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, помірним інгібітором ізоензиму CYP450 1A2, призводить до збільшення AUC і  $C_{max}$  ропініролу на 60% та 84% відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час і відразу 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 ципрофлоксацину, помірною інгібітора ізоензиму CYP450 1A2, зменшує кліренс лідокаїну, введеного внутрішньовенно, на 22%. Хоча лікування з лідокаїном добре переносилося, після одночасного застосування з ципрофлоксацином може спостерігатися певна взаємодія, що може супроводжуватися побічними реакціями.

*Клозапін*

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном впродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29% і 31% відповідно. Клінічний нагляд та відповідне корегування дози клозапіну рекомендується здійснювати під час і відразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

*Силденафіл*

Дослідження за участю здорових добровольців показали підвищення  $C_{max}$  та AUC силденафілу приблизно вдвічі після перорального застосування 50 мг одночасно з 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід з обережністю призначати одночасне застосування ципрофлоксацину із силденафілом, ретельно зважуючи ризик і користь.

**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), необхідні в багатьох процесах, пов'язаних з ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

*Механізм резистентності*

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язується з мутаціями сайту-мішені 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, макроліти і тетрацикліни, можуть не впливати на антибактеріальну активність ципрофлоксацину. Організми, стійкі до цих препаратів, можуть бути чутливі до ципрофлоксацину.

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

*Чутливість до ципрофлоксацину in vitro*

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна локальна інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. За необхідності слід звернутися за консультацією 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* наступні роди та види бактерій:

*Аеробні грампозитивні мікроорганізми*

<i>Bacillus anthracis</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i>	(метицилінчутливі ізоляти)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	
<i>Streptococcus spp.</i>	

*Аеробні грамнегативні мікроорганізми*

<i>Aeromonas spp.</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Brucella spp.</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Citrobacter koseri</i>	<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Salmonella spp.*</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Shigella spp.</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Vibrio spp.</i>
<i>Legionella spp.</i>	<i>Yersinia pestis</i>

#### 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*).

#### Доклінічні дані з безпеки

Ймовірність гострої токсичності після перорального застосування ципрофлоксацину можна визначити як дуже низька. Залежно від окремих видів, LD<sub>50</sub> 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 каналцях спостерігалися у деяких мавп у групі, у якій застосовувалася найвища доза (90 мг/кг).

#### Парентеральне введення

Підвищення концентрації сечовини і креатиніну, а також зміни в дистальних ниркових каналцях

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

ЗАТВЕРДЖЕНО                      Сторінка 16 з 18. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України  
спостерігалися у групі мавп, у якій застосовувалася найвища доза (20 мг/кг).

#### *Канцерогенність*

Дослідження канцерогенності на мишах (21 місяць) і щурах (24 місяців) 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 канцерогенного потенціалу при будь-яких дозах.

#### *Репродуктивна токсикологія*

##### Дослідження репродуктивної токсичності на щурах

Ципрофлоксацин не виявляв токсичної дії на фертильність, внутрішньоутробний і постнатальний розвиток молодняка, 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 молодняка.

#### *Мутагенність*

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

Хоча два із восьми досліджень *in vitro* (наприклад, 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 дії на суглоби*

Як відомо по відношенню до інших інгібіторів гірази, ципрофлоксацин може викликати пошкодження у великих, опорних суглобах молодих тварин.

Ступінь пошкодження хряща варіюється залежно від віку, виду та дози; пошкодження може бути зменшено шляхом зменшення вагового навантаження на суглоби. Дослідження на дорослих тваринах (щурах, собаках) не виявили жодних ознак ушкодження хряща. У ході дослідження, у молодих собак породи бігль ципрофлоксацин у високих дозах (від 1,3 до 3,5 разу більшої за терапевтичну дозу) призводив до змін у суглобах після двох тижнів лікування, які залишалися і після п'яти місяців. У терапевтичних дозах жодної дії не спостерігалось.

#### *Фармакокінетика*

##### *Абсорбція*

##### Таблетки, вкриті плівковою оболонкою

Після перорального застосування 250 мг, 500 мг та 750 мг ципрофлоксацину в таблетках ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкої кишки.

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

Абсолютна біодоступність препарату становить близько 70-80 %. Максимальні концентрації у



ЗАТВЕРДЖЕНО                      Сторінка 17 з 18. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
сироватці крові ( $C_{\max}$ ) і загальна площа під кривою концентрація/час (AUC)-підвищувалися  
співрозмірно з дозою.

#### *Розподіл.*

Зв'язування ципрофлоксацину з білками є незначним (20-30 %), а речовина знаходиться в плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин може вільно дифундувати в позасудинний простір. Вагомий об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який досягає 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 невеликі концентрації наступних чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3) та формілципрофлоксацин (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.*

У ході дослідження за участю дітей не спостерігалось вікової залежності  $C_{\max}$  і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг/тричі на день) значного підвищення  $C_{\max}$  і AUC не спостерігалось. У десяти дітей з тяжким сепсисом, віком менше 1 року, показник  $C_{\max}$  становив 6,1 мг/л (діапазон 4,6-8,3 мг/л) після 1-годинної внутрішньовенної інфузії у дозі 10 мг/кг. Цей показник становив 7,2 мг/л (діапазон 4,7-11,8 мг/л) у дітей віком від 1 до 5 років. Значення AUC становили 17,4 мг\*год/л (діапазон 11,8-32,0 мг\*год/л) і 16,5 мг\*год/л (діапазон 11,0 - 23,8 мг\*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться в межах норми, яка була зафіксована у дорослих при терапевтичній дозі. Виходячи з групи пацієнтів та фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіврозпаду у дітей становить приблизно 4-5 годин, а біодоступність суспензії для перорального застосування – близько 60%.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі або білі з жовтуватим відтінком довгасті двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з рискою. На поверхні таблетки з рискою, по один бік від риси витиснуто "CIP", по інший бік – "500"; на поверхні таблетки без риси витиснуто "BAYER".

#### **Термін придатності.**

5 років.

#### **Умови зберігання.**

*Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.*

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістерній упаковці; по 1 блістеру поміщають у картонну коробку.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Заявник.** Bayer Schering Pharma AG, Germany (Байєр Шерінг Фарма АГ, Німеччина).

**Місцезнаходження.** D-13342 Berlin, Mullerstrasse, 170-178, Germany (Німеччина).