

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЦИПРОБЕЛ® (SIPROBEL®)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;

1 таблетка містить ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату еквівалентно ципрофлоксацину 500 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон (К 30), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, натрію кроскармелоза, покриття Serifilm LP 770: гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, кислота стеаринова, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби групи фторхінолонів. Код АТС J01M A02.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ципробел® показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»). Перед початком терапії слід звернути особливу увагу на всю доступну інформацію щодо резистентності до ципрофлоксацину.

Слід взяти до уваги офіційні рекомендації з належного застосування антибактеріальних препаратів.

Дорослі

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень;
 - бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - пневмонія.
 - Хронічний гнійний отит середнього вуха.
 - Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
 - Інфекції сечового тракту.
 - Гонококовий уретрит і цервіцит.
 - Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*.
 - Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.
- При вищевказаних інфекціях статевого тракту, коли відомо або є підозри на *Neisseria gonorrhoeae* як збудника, особливо важливо отримати локальну інформацію про резистентність до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість на основі лабораторних аналізів.
- Інфекції травного тракту (наприклад діарея мандрівників).
 - Інтраабдомінальні інфекції.
 - Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
 - Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
 - Інфекції кісток та суглобів.
 - Лікування інфекцій у пацієнтів із нейтропенією.
 - Профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією.
 - Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*
 - Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Діти та підлітки

- Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, спричинені синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна також застосовувати для лікування тяжких інфекцій у дітей та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

Лікування повинен розпочинати лише лікар, що має досвід лікування кістозного фіброзу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину, до інших препаратів групи фторхінолонів або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Однотимчасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спосіб застосування та дози.

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

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

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

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

Дорослі

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	7-14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	7-14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	7-14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	750 мг двічі на день	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечового тракту	Неускладнений цистит	Від 250 мг двічі на день до 500 мг двічі на день	3 дні
		Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг	
	Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит	500 мг двічі на день	7 днів
	Ускладнений пієлонефрит	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Не менше 10 днів, при деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжити до щонайменше 21 дня
	Простатит	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний)
Інфекції статевих органів	Гонококовий уретрит і цервіцит	Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Не менше 14 днів
	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, зокрема <i>Shigella spp.</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1, і тяжка діарея мандрівників, як емпіричне лікування	500 мг двічі на день	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг двічі на день	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг двічі на день	3 дні
	Тифоїдна лихоманка	500 мг двічі на день	7 днів
Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Від 5 до 14 днів	
Інфекції шкіри та м'яких тканин		Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів		Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Макимально 3 місяці
Лікування або профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями.		Від 500 мг двічі на день до 750 мг двічі на день	Терапію слід продовжувати упродовж усього періоду нейтропенії
Профілактика інвазивних інфекцій, викликаних <i>Neisseria meningitidis</i>		Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)
Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, що можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід починати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту.		500 мг двічі на день	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>

Діти та підлітки

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Кістозний фіброз	20 мг/кг маси тіла двічі на день при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит	Від 10 мг/кг маси тіла двічі на день до 20 мг/кг маси тіла двічі на день при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 21 дня
Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла двічі на день, при максимумі 750 мг на дозу	Відповідно до типу інфекцій

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, обрану згідно з тяжкістю інфекції та кліренсом креатиніну пацієнта.

Ниркова та печінкова недостатність

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

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

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

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

Спосіб застосування

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

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

Побічні реакції

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат, як нудота та діарея.

Дані про побічні реакції на препарат Ципробел® наведено нижче.

Інфекції та інвазії: грибкові суперінфекції, антибіотико-асоційований коліт з можливим летальним наслідком (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку системи крові: еозинфілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечно для життя).

З боку імунної систем: алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк, анафілактичні реакції, анафілактичний шок (небезпечний для життя) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби.

Метаболічні порушення: анорексія, гіперглікемія.

З боку психіки: психомоторна збудливість/ тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади нервової системи: головний біль, головокружіння, розлади сну, порушення смаку, парестезії, дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (див. розділ «Особливості застосування»), запаморочення, мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія, периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку органів зору: порушення зору, порушення кольорового сприйняття.

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

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, шлуночкова аритмія, подовження інтервалу QT, піруетна тахікардія (*torsades de pointes*)*, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт.

З боку органів дихання: диспное (включаючи астматичні стани).

З боку травного тракту: нудота, діарея, блювання, біль у ділянці шлунка і кишечника, абдомінальний біль, диспептичні розлади, метеоризм, панкреатит.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівнів трансаміназ та білірубіну; порушення функції печінки; холестатична жовтяниця; гепатит, некроз печінки, що прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку шкіри: висипання, свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (із загрозою для життя), токсичний епідермальний некроліз (із загрозою для життя).

З боку кістково-м'язової системи: кістково-м'язовий біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці); артралгії, міалгії, артрит, підвищення м'язового тону і судоми м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожилок (переважно ахіллових) (див. розділ «Особливості застосування»); загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

З боку сечовидільної системи: розлади з боку нирок та сечовидільної системи, порушення функції нирок. Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія (див. розділ «Особливості застосування»), тубулоінтерстиціальний нефрит.

Загальні порушення: астенія, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

Лабораторні показники: підвищення активності лужної фосфатази крові, відхилення від норми рівня протромбіну, підвищення активності амілази.

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

Застосування дітям

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

Також були зареєстровані такі побічні реакції на препарат, як алергічний набряк, зменшення апетиту і кількості їжі, що вживається, гіпоглікемія, порушення поведінки, суїцидальні думки, спроба самогубства, гіперестезія, пухирці, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, погане самопочуття, порушення ходи, збільшення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К, тимчасове порушення функції печінки, біль, відчуття серцебиття, тріпотіння передсердь, шлуночкові ектопії, артеріальна гіпертензія, стенокардія, інфаркт міокарда, зупинка серця, тромбоз судин головного мозку, флебіт, безсоння, маніакальна реакція, атаксія, летаргія, сонливість, слабкість, нездужання, фобія, деперсоналізація, болючість слизової оболонки порожнини рота, кандидоз слизової оболонки порожнини рота, дисфагія, перфорація кишечника, шлунково-кишкової кровотечі, лімфаденопатія, збільшення рівня ліпази, суглобові порушення, загострення подагри, нефрит, поліурія, порушення сечовипускання, уретральна кровотеча, вагініт, ацидоз, біль у грудних залозах, носова кровотеча, набряк легень або гортані, гикавка, кровохаркання, бронхоспазм, легенева емболія, фототоксичні реакції, припливи, озноб, набряк обличчя, шиї, губ, кон'юнктиви, рук, шкірний кандидоз, гіперпигментація, пітливість, зниження гостроти зору, двоїння в очах, біль в очах, порушення смаку, ахроматопсія.

Зареєстровано побічні реакції на препарат, такі як ажитація; ексфоліативний дерматит; еритема; гіперестезія; гіпертонія; метгемоглобінемія; збільшення МНВ у пацієнтів, які приймають антагоністи вітаміну К; кандидоз (оральний, шлунково-кишковий, вагінальний); міастенія; ністагм; полінейропатія; гіперкаліємія; зміни протромбінового часу; психоз, збільшення рівня тригліцеридів, гаммаглутамілтрансферази крові, сечової кислоти; зменшення рівня гемоглобіну; геморагічний діатез;

збільшення рівня моноцитів; лейкоцитоз; циліндрурія.

Передозування.

Повідомлялося, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до появи 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 кристалурию та гематурию. Повідомлялось також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і за необхідності підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні отримувати достатню кількість рідини.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування ципрофлоксацину вагітним демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Дані не вказують на прямий або непрямий токсичний вплив на репродуктивну функцію, проте спостерігався вплив на незрілу хрящову тканину, і не можна виключити, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонароджених/плода. Тому під час вагітності задля перестороги краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю.

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

Діти.

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Особливості застосування.

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

Ципрофлоксацин не застосовують як монотерапію для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених грампозитивними або анаеробними бактеріями. Для лікування тяжких інфекцій, інфекцій, спричинених стафілококами або анаеробними бактеріями, ципрофлоксацин слід застосовувати у комбінації з відповідними антибактеріальними засобами.

Стрептококові інфекції (включаючи *Streptococcus pneumoniae*)

Ципрофлоксацин не рекомендується для лікування стрептококових інфекцій через недостатню ефективність.

Інфекції сечового тракту

Орхоепідиміт та запальні захворювання органів малого таза можуть бути спричинені резистентними до фторхінолону *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами, за винятком, коли виключено наявність резистентних до ципрофлоксацину штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інтраабдомінальні інфекції

Дані про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

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

Інфекції кісток та суглобів

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

Легенева форма сибірської виразки

Застосування людям ґрунтується на даних визначення чутливості *in vitro*, дослідів на тваринах та на обмежених даних, отриманих під час застосування людині. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Антибіотик-асоційована діарея, спричинена *Clostridium difficile*

Відомо про випадки антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, яка може варіювати за тяжкістю від легкої діареї до летального коліту, при застосуванні практично всіх антибактеріальних препаратів, у тому числі і при застосуванні препарату Ципробел®. Лікування антибактеріальними препаратами спричиняє зміну нормальної флори товстого кишечника, що, в свою чергу, призводить до надмірного росту *Clostridium difficile*

Clostridium difficile виробляє токсини А і В, 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. Потрібно пам'ятати про можливість виникнення антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Необхідний ретельний збір медикаментозного анамнезу, оскільки можливий розвиток антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, протягом двох місяців після введення антибактеріальних препаратів. Якщо діагноз антибіотик-асоційованої діареї, спричиненої *Clostridium difficile*, розглядається або вже підтверджено, застосування антибіотиків, які не діють на *Clostridium difficile*, можливо, необхідно буде припинити. Залежно від 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.

Діти

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

Ципрофлоксацин спричиняє артропатію опорних суглобів. Однак лікування ципрофлоксацином дітей має розпочинатися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або прилеглими тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі.

Застосовують ципрофлоксацин дітям віком 5-17 років. Більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит.

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

Оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям та підлітків віком 1-17 років.

Інші специфічні тяжкі інфекції

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане після ретельної оцінки користі/ризик, коли інше лікування застосувати не можна або коли загальноприйняте лікування виявилось неефективним.

Застосування ципрофлоксацину у разі специфічних тяжких інфекцій, окрім згаданих вище, не оцінювалось, а клінічний досвід обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції можуть спостерігатися вже після першого прийому ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»), про що слід негайно повідомити лікаря.

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

Кістково-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожилів, розладами,

пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, у перші 48 годин лікування. Ризик тендинопатії вищий у літніх пацієнтів та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (таких як болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину слід припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

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

Фоточутливість

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

Центральна нервова система

Хінолони спричиняють судоми або знижують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин застосовують з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які мають схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину припиняють (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого прийому ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У цих випадках прийом ципрофлоксацину припиняють та вживають заходів, необхідних у цій клінічній ситуації.

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

Серцеві розлади

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

Оскільки жінки порівняно з чоловіками, як правило, мають більш тривалий інтервал QTс, вони можуть бути більш чутливими до лікарських засобів, що призводять до подовження інтервалу QTс. Пацієнти літнього віку можуть також бути більш чутливими до впливів лікарських засобів на тривалість інтервалу QT. Необхідно зважено підходити до призначення препарату Ципробел® одночасно з лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT (таких як клас IA і III антиаритмічних засобів, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а також пацієнтам із факторами ризику подовження інтервалу QT або розвитку двоспрямованої шлуночкової веретеноподібної тахікардії (наприклад вроджений синдром подовженого QT, некореговані електролітні розлади, такі як гіпокаліємія або гіпомagneмія, та серцеві захворювання, зокрема серцева недостатність, інфаркт міокарда або брадикардія).

Травний тракт

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

Нирки та сечовидільна система

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

Гепатобіліарна система

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

Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

При застосуванні ципрофлоксацину спостерігалися гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлоксацину цим пацієнтам, за винятком випадків, коли потенційна користь переважає ризик. У такому разі слід спостерігати за можливою появою гемолізу.

Резистентність

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

Цитохром P450

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Підвищення концентрацій в плазмі, що асоціюється зі специфічними для лікарських засобів побічними реакціями, визначається через пригнічення їх метаболічного кліренсу ципрофлоксацином. Отже, за пацієнтами, що приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати для виявлення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium spp.* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибнонегативних результатів аналізу посіву у 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»). Тому здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами може бути порушена.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин

Формування хелатного комплексу

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатозв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів з великою буферною ємністю (таких як 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 принаймні через 4 години після прийому цих препаратів.

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

Харчові та молочні продукти

Кальцій у складі харчових продуктів незначно впливає на абсорбцію. Однак слід уникати одночасного прийому ципрофлоксацину і молочних або збагачених мінералами продуктів (таких як молоко, йогурт, апельсиновий сік з підвищеним вмістом кальцію), тому що абсорбція ципрофлоксацину може знижуватись.

Пробенецид

Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування лікарських засобів, що містять пробенецид, та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у сироватці крові.

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

Тизанідин

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). При одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено максимальну концентрацію (C_{\max} тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{\max} у 7 разів, діапазон – 4-21 раз; збільшення показника площі під кривою «концентрація-час» (AUC) – в 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

Метотрексат

При одночасному призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспорту (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. При цьому збільшується ймовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять теофілін, може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в сироватці крові, що у свою чергу, може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Якщо одночасного застосування цих препаратів уникнути не можна, слід контролювати концентрацію теофіліну 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.

Фенітоїн

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, що отримували антибактеріальні препарати, зокрема фторхінолони. 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 відразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флундіону).

Ропінірол

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

Клозапін

Після одночасного застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну були підвищені на 29 % і 31 % відповідно. Нагляд та відповідна корекція дози клозапіну рекомендуються здійснювати під час і відразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Препарати, які подовжують інтервал QT

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

Метоклопрамід

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

Омепразол

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

Лідокаїн

Було показано, що у здорових осіб супутнє застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітора ізоферментів цитохрому P450 1A2, і лікарських засобів, що містять лідокаїн, знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями і може розвинутиися при супутньому застосуванні вказаних препаратів.

Силденафіл

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

Пероральні цукрознижувальні засоби

При супутньому призначенні препарату Ципробел® та пероральних антидіабетичних лікарських засобів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад глібенкламіду, глімепіриду), повідомлялося про гіпоглікемію, що пов'язана, імовірно, з потенціюванням ципрофлоксацином дії пероральних антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Дулоксетин

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

Нестероїдні протизапальні засоби

Комбінація дуже високих доз хінолонів (інгібіторів гіраз) та певних нестероїдних протизапальних препаратів (за винятком ацетилсаліцилової кислоти) може провокувати судоми.

Циклоспорин

Було визначено транзиторне підвищення креатиніну плазми крові при одночасному призначенні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну плазми крові в цих пацієнтів.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. 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. 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 плазмідопосередкованої резистентності, кодованої *qnr*-геном антибіотикорезистентності. Механізми резистентності, якими інактивуються пеніциліни, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди і тетрацикліни, можуть не впливати на антибактеріальну активність ципрофлоксацину. Організми, стійкі до цих препаратів, можуть бути 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. 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* нижчезазначені роди та види бактерій:

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (чутливі до метициліну 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 baumannii*, *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 такі мікроорганізми виявляють спадкову резистентність до ципрофлоксацину:

Staphylococcus aureus (резистентні до метициліну) та *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealyticum*, анаеробні мікроорганізми (за винятком *Mobiluncus*, *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium acnes*).

Фармакокінетика. Після перорального застосування ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із дванадцятипалої кишки та верхнього відділу тонкої кишки.

Максимальні концентрації в плазмі крові досягаються через 60-120 хв. Біодоступність препарату становить приблизно 70-80 %. Об'єм розподілу в стані стійкої рівноваги досягає 2-3 л/кг. Оскільки зв'язування ципрофлоксацину з білками незначне (20-30 %), а речовина знаходиться в плазмі крові переважно в неіонізованій формі, майже вся кількість введеного препарату може вільно дифундувати в екстравазальний простір. У зв'язку з цим концентрації ципрофлоксацину в деяких рідинах і тканинах організму спроможні значно перевищувати рівень препарату в сироватці крові (зокрема відзначається висока концентрація ципрофлоксацину в жовчі). Виділяється ципрофлоксацин в основному нирками (приблизно 45 % – у незміненому стані, приблизно 11 % – у вигляді метаболітів). Через кишечник виділяється інша частина дози (приблизно 20 % – у незміненому вигляді, приблизно 5-6 % – у вигляді метаболітів). Нирковий кліренс становить 3-5 мл/хв/кг, загальний кліренс – 8-10 мл/хв/кг. Період напіввиведення дорівнює 3-5 годин. У зв'язку з тим, що препарат виводиться різними шляхами, збільшення періоду напіввиведення спостерігається лише при значному порушенні функції нирок

(можливе збільшення цього показника до 12 годин).

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки продовгуватої форми, вкриті оболонкою, білого кольору, з тисненням «500» і «SIP» та лінією розлому з одного боку, гладенькі – з іншого.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 7 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній упаковці.

По 4 таблетки у блістері в картонній упаковці.

По 14 таблеток у блістері в картонній упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

НОБЕЛ ІЛАЧ САНАЇ ВЕ ТІДЖАРЕТ А.Ш.

Місцезнаходження.

Санкактлар Коюї 81100 м. Дюздже, Туреччина.