

## **Склад**

*діюча речовина:* 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 750 мг ципрофлоксацину у вигляді ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, тальк, титану діоксид (Е 171), гіпромелоза, пропіленгліколь.

## **Лікарська форма**

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* овальні, білого кольору таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з насічкою з обох боків.

## **Фармакотерапевтична група**

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Фторхінолони. Код АТХ J01M A02.

## **Фармакодинаміка**

### *Механізм дії*

Бактерицидна дія ципрофлоксацину як фторхінолонового антибактеріального засобу зумовлена здатністю пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу) та топоізомеразу IV, які є необхідними у багатьох процесах життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

### *Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки.*

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією в сироватці крові ( $C_{\max}$ ) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою «концентрація – час» (AUC) та МІК.

### *Механізм резистентності.*

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у топоізомеразі IV і ДНК-гірази шляхом багатоступеневих мутацій. Ступінь перехресної резистентності між ципрофлоксацином та іншими фторхінолонами, як наслідок буває різною.

Одиничні мутації, як правило, не призводять до клінічної резистентності, однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до кількох або всіх представників класу фторхінолонів.

Такі механізми резистентності як непрониکنість та/або ефлюксний насос можуть спричиняти різний вплив на чутливість до фторхінолонів, що залежить від фізіохімічних властивостей різних представників вказаного класу та спорідненості транспортних систем для кожної діючої речовини. Всі механізми резистентності *in vitro* загалом спостерігаються у клінічних ізолятах. Механізми резистентності, що інактивують інші антибактеріальні засоби, такі як бар'єр проникності (притаманно для *Pseudomonas aeruginosa*) та ефлюксні механізми, можуть впливати на чутливість до ципрофлоксацину.

Повідомлялося про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої *qnr* геном.

*Спектр антибактеріальної активності.*

Контрольні точки відділяють чутливі штами від штамів із середньою чутливістю, а останні – від резистентних штамів.

Рекомендації EUCAST

| Мікроорганізми                                                | Чутливі     |
|---------------------------------------------------------------|-------------|
| <i>Enterobacteriaceae</i>                                     | £ 0,5 мг/л  |
| <i>Pseudomonas spp.</i>                                       | £ 0,5 мг/л  |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                                     | £ 1 мг/л    |
| <i>Staphylococcus spp.</i> <sup>1</sup>                       | £ 1 мг/л    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i> | £ 0,5 мг/л  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>                                  | £ 0,03 мг/л |
| <i>Neisseria meningitidis</i>                                 | £ 0,03 мг/л |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Не пов'язані з видами контрольні точки <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                           | £ 0,5 мг/л |
| <sup>1</sup> <i>Staphylococcus spp.</i> – контрольні точки для ципрофлоксацину мають відношення до тестуванням високих доз.                                                                                                                                                                                                   |            |
| <sup>2</sup> Не пов'язані з видами контрольні точки були визначені головним чином на основі даних фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Використовуються тільки для видів, які не мають власних контрольних точок, а не для тестування тесту на чутливість не рекомендується. |            |

Поширеність набутої резистентності виділених видів може варіюватися залежно від місцевості і часу, тому необхідна локальна інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

До ципрофлоксацину загалом чутливі такі роди та види бактерій (щодо виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів</b> |
| <u>Грампозитивні аеробні мікроорганізми</u>    |
| <i>Bacillus anthracis</i> <sup>1)</sup>        |

### Грамнегативні аеробні мікроорганізми

*Aeromonas spp.*

*Brucella spp.*

*Citrobacter koseri*

*Francisella tularensis*

*Haemophilus ducreyi*

*Haemophilus influenzae*<sup>2)</sup>

*Legionella spp.*

*Moraxella catarrhalis*<sup>2)</sup>

*Neisseria meningitidis*

*Pasteurella spp.*

*Salmonella spp.* <sup>2)</sup>

*Shigella spp.* <sup>2)</sup>

*Vibrio spp.*

*Yersinia pestis*

### Анаеробні мікроорганізми

*Mobiluncus*

### Інші мікроорганізми

*Chlamydia trachomatis*<sup>3)</sup>

*Chlamydia pneumoniae*<sup>3)</sup>

*Mycoplasma hominis*<sup>3)</sup>

*Mycoplasma pneumoniae*<sup>3)</sup>

## **Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності**

### Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis*<sup>3)</sup>

*Staphylococcus spp.* <sup>1) 4)</sup>

### Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Acinetobacter baumannii*<sup>5)</sup>

*Burkholderia cepacia*<sup>2) 5)</sup>

*Campylobacter spp.*<sup>2) 5)</sup>

*Citrobacter freundii*<sup>2)</sup>

*Enterobacter aerogenes*

*Enterobacter cloacae*<sup>2)</sup>

*Escherichia coli*<sup>2)</sup>

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*<sup>2)</sup>

*Morganella morganii*<sup>2)</sup>

*Neisseria gonorrhoeae*<sup>2)</sup>

*Proteus mirabilis*<sup>2)</sup>

*Proteus vulgaris*<sup>2)</sup>

*Providencia spp.*

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>2)</sup>

*Pseudomonas fluorescens*

*Serratia marcescens*<sup>2)</sup>

Анаеробні мікроорганізми

*Peptostreptococcus spp.*

*Propionibacterium acnes*

**Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину**

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Actinomyces*

*Enteroccus faecium*

*Listeria monocytogenes*

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Stenotrophomonas maltophilia*

Анаеробні мікроорганізми

За винятком зазначених вище

Інші мікроорганізми

*Mycoplasma genitalium*

*Ureaplasma urealitycum*

- 1) Було доведено, що прийом антибіотиків одразу після контакту зі спорами *Bacillus anthracis* допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Лікування тривалістю два місяці пероральною формою ципрофлоксацину по 250 мг 2 рази на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.
- 2) Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими показаннями.
- 3) Природна середня чутливість за відсутності набутого механізму резистентності.
- 4) Метициліно-резистентний *S. aureus* дуже часто є одночасно резистентним до фторхінолонів. Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить близько 20-50 % і зазвичай високий у госпітальних ізолятів.
- 5) Показник резистентності  $\geq 50$  % в одній або більше країнах ЄС.

## Фармакокінетика

### Абсорбція

При пероральному застосуванні ципрофлоксацин швидко та добре всмоктується, переважно із верхнього відділу тонкого кишечника.

$C_{\max}$  у сироватці крові досягається через 1-2 години.

Одноразові дози 100-750 мг призводять до дозозалежних  $C_{\max}$  між 0,56 мг/л та 3,7 мг/л. Сироваткова концентрація зростає пропорційно збільшенню дози до 1000 мг.

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %.

### Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками незначний (20-30 %).

Ципрофлоксацин знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі і має значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла; досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та у тканинах сечостатевої системи (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

## Метаболізм.

Були зафіксовані невисокі концентрації таких чотирьох метаболітів: діетилципрофлоксацину ( $M_1$ ), сульфоципрофлоксацину ( $M_2$ ), оксоципрофлоксацину ( $M_3$ ) та формілципрофлоксацину ( $M_4$ ). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж вихідна сполука.

Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ізоферментів CYP 450 1A2.

## Виведення.

Ципрофлоксацин виділяється здебільшого у незміненому вигляді як нирками, так і через кишечник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб із нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

| Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному прийомі |                 |             |
|-------------------------------------------------------------|-----------------|-------------|
|                                                             | Шляхи виведення |             |
|                                                             | із сечею        | з фекаліями |
| Ципрофлоксацин                                              | 44,7            | 25,0        |
| Метаболіти ( $M_1$ - $M_4$ )                                | 11,3            | 7,5         |

Нирковий кліренс становить 180-300 мл/кг/год, а загальний кліренс – 480-600 мл/кг/год. Ципрофлоксацин підлягає клубочковій фільтрації та канальцевій секреції. При серйозному порушенні функції нирок період напіввиведення ципрофлоксацину становить до 12 годин.

Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється насамперед трансінтестинальною секрецією та метаболізмом. 1 % дози виділяється через жовчні шляхи. Ципрофлоксацин у високих концентраціях наявний у жовчі.

## Діти.

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. У ході досліджень з участю дітей не спостерігалось вікової залежності  $C_{max}$  і показника AUC (у дітей віком від 1 року). Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг тричі на добу) значного підвищення  $C_{max}$  і AUC не спостерігалось. У 10 дітей з тяжким

сепсисом віком до 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 11–23,8 мг\*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться у межах норми, яка була зафіксована у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4–5 годин, а біодоступність суспензії для перорального застосування – від 50 % до 80 %.

## Показання

Для лікування інфекцій зазначених у розділах «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування». 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, викликані 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 викликаний грамнегативними бактеріями.
- Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
- Інфекції сечового тракту.
- Інфекції статевих шляхів:
- гонококовий уретрит і цервіцит, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*;
- орхоепідидиміт, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*;
- запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.
- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників) та інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, викликані грамнегативними бактеріями.
- Інфекції кісток та суглобів.

- Лікування та профілактика інфекцій у пацієнтів із нейтропенією.
- Профілактика інвазивних інфекцій, викликаних *Neisseria meningitidis*.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

### Діти

- Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, викликані 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, коли лікар вважає це необхідним.

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

### **Протипоказання**

Ципрофлоксацин не слід застосовувати при підвищеній чутливості до активної речовини препарату або до інших препаратів групи фторхінолонів, або до іншого компонента препарату.

Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину протипоказане через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), які пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

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

#### Вплив інших засобів на ципрофлоксацин

##### *Препарати, які подовжують інтервал QT*

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

##### *Формування хелатного комплексу*

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатозв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру), сукральфатів або антацидів, а також препаратів із 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  $H_2$ -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.

### *Метоклопрамід*

Метоклопрамід прискорює всмоктування ципрофлоксацину, в результаті чого досягнення  $C_{max}$  відбувається швидше. Не відмічено впливу на біодоступність ципрофлоксацину.

### *Омепразол*

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

### Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

#### *Тизанідин*

Тизанідин не можна призначати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). 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 – у 10 разів, діапазон – 6-24 рази). Зі збільшенням концентрації тизанідину в сироватці

крові асоціюються гіпотензивні та седативні побічні реакції.

### *Метотрексат*

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. При цьому збільшується ймовірність побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом, тому одночасне застосування 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 зі свого боку може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть 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.

### *Циклоспорин*

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

### *Антагоністи вітаміну К*

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які отримували антибактеріальні

препарати, зокрема фторхінолони. Ступінь ризику може варіювати залежно від основного виду інфекції, віку, 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 або флуїндіону).

### *Дулоксетин*

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

### *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 рекомендується здійснювати під час і відразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Лідокаїн*

Повідомлялось, що супутнє застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітора ізоферментів CYP 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.

### *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 відповідну корекцію дози клозапіну рекомендується здійснювати під час і відразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

### *Силденафіл*

$C_{\max}$  і AUC силденафілу зросли приблизно у два рази після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього застосування 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому застосування ципрофлоксацину із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

### *Агомелатин*

У клінічних дослідженнях було встановлено, що флувоксамін, сильний інгібітор ізофензиму CYP450 1A2, помірно пригнічує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-разового збільшення впливу агомелатину. Хоча немає доступних клінічних даних щодо можливої взаємодії з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, подібні ефекти можна очікувати при одночасному його введенні (див. «Цитохром P450» у розділі «Особливості застосування»).

### *Золпідем*

Одночасне введення ципрофлоксацину може збільшити рівень золпідему в крові, тому одночасне застосування цих препаратів не рекомендується.

## **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 та 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 статеві системи

Гонококовий уретрит, цервіцит, орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза, можуть бути спричинені резистентними до фторхінолонів ізолятами *Neisseria gonorrhoeae*. Ципрофлоксацин необхідно призначати одночасно з іншими відповідними антибактеріальними препаратами (наприклад

цефалоспорином), за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність ципрофлоксацинорезистентних штамів *Neisseria gonorrhoeae*. Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

### Інфекції сечового тракту

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

Очікується, що разова доза ципрофлоксацину, яка може бути використана при неускладненому циститі у жінок, які перебувають у менопаузі, має нижчу ефективність, ніж тривалість тривалого лікування. Це тим більше потрібно враховувати щодо підвищення рівня резистентності *Escherichia coli* до хінолонів.

### 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 були відвідані пацієнтом.

### Інфекції кісток та суглобів

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

### Легенева форма сибірської виразки

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

### Діти

Застосування ципрофлоксацину дітям потрібно проводити згідно з чинними офіційними рекомендаціями. Лікування із застосуванням ципрофлоксацину повинен проводити лише лікар із досвідом ведення дітей, хворих на кістозний

фіброз та/або тяжкі інфекції.

Лікування ципрофлоксацином дітей слід розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через ризик побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або прилеглими тканинами.

#### *Бронхо-легеневі інфекції при муковісцидозі*

Клінічні дослідження включали дітей та підлітків у віці 5-17 років. Більш обмежений досвід доступний для лікуванні дітей віком від 1 до 5 років.

#### *Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит*

Слід розглянути можливість лікування інфекцій сечового тракту із застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Рішення повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження. Клінічні дослідження включали дітей та підлітків у віці 1-17 років.

#### *Інші специфічні тяжкі інфекції*

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане результатами мікробіологічного дослідження у разі інших інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або 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 у процесі клінічних випробувань, а клінічний досвід обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

#### Підвищена чутливість до препарату

У деяких випадках гіперчутливість та алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції можуть виникати після одноразової дози ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції») і можуть бути небезпечними для життя.

У такому разі прийом ципрофлоксацину необхідно призупинити і негайно провести відповідне медикаментозне лікування.

#### Скелетно-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль або розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі.

Однак у рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, зокрема у разі неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину. При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт, запалення або розрив сухожилля (особливо ахіллового), іноді двобічний, найімовірніше у перші 48 годин лікування, але можливо навіть протягом декількох місяців після відміни препарату. Ризик тендинопатії підвищений у літніх пацієнтів та у пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). При виникненні будь-яких ознак тендиніту (наприклад болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину необхідно припинити. Ураженій кінцівці слід забезпечити спокій.

Ципрофлоксацин застосовують з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс через можливе загострення симптоматики вказаного захворювання (див. розділ «Побічні реакції»).

#### Порушення зору

При погіршенні зору або при будь-якому відчутному впливі на очі слід негайно звернутися до лікаря.

#### Фоточутливість

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

#### Центральна нервова система (ЦНС)

Хінолони спричиняють судоми або знижують поріг судомної готовності. Ципрофлоксацин з обережністю застосовують пацієнтам із розладами ЦНС, які мають схильність до судом або епілептичного статусу. 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 такій клінічній ситуації.

У пацієнтів, які приймали ципрофлоксацин, спостерігалися випадки полінейропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Прийом

ципрофлуксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми нейропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

### Серцеві розлади

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлуксацин, пацієнтам із відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

- при спадковому синдромі подовження інтервалу QT;
- у випадку одночасного застосування препаратів, що можуть подовжувати інтервал QT (наприклад, протиаритмічні засоби класів IA та III, трициклічні антидепресанти, макроліди, нейролептики);
- при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомангіємія);
- у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Жінки та пацієнти літнього віку можуть проявляти більшу чутливість до препаратів, які подовжують QTс. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлуксацин, цим групам хворих (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «Побічні реакції»). Гіпоглікемія

Як і при застосуванні інших хінолонів, найчастіше гіпоглікемія виникала у хворих на діабет, переважно у пацієнтів літнього віку. Рекомендується проводити ретельний контроль рівня глюкози крові у всіх хворих на діабет (див. розділ «Побічні реакції»).

### Шлунково-кишковий тракт

Виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) може свідчити про розвиток антибіотикасоційованого коліту (такого, що загрожує життю з можливим летальним наслідком) та потребувати невідкладного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках застосування ципрофлуксацину необхідно припинити і розпочати відповідну терапію. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані у вказаній клінічній ситуації.

### Нирки та сечовидільна система

Повідомлялося про кристалурію, пов'язану із застосуванням ципрофлуксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлуксацин,

повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

### Порушення функції нирок

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

### Гепатобіліарна система

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

### Дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази

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

### Резистентність

Під час або після курсу лікування ципрофлоксацином резистентні бактерії можуть бути виділені, з клінічно визначеною суперінфекцією або без такої. Існує певний ризик виділення ципрофлоксацинрезистентних 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, тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину, агломелатину). Одночасне

застосування ципрофлоксацину і тізанідину протипоказане. Отже, за пацієнтами, які застосовують ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### Метотрексат

Одночасне застосування 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 іншими механізмами**

Ципрофлоксацин може впливати на здатність пацієнта керувати автотранспортом і працювати з механізмами через реакції з боку нервової системи. Тому здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами може бути порушена.

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

#### Вагітність

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

#### Період годування груддю

Ципрофлоксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобових хрящів у новонароджених ципрофлоксацин не слід

застосовувати у період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози**

Дозу визначають відповідно до показання, тяжкості та місця інфекції, чутливості організмів – збудників до ципрофлоксацину, стану функцій нирок пацієнта, а у дітей – відповідно до маси тіла.

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

Лікування інфекцій, викликаних певними бактеріями (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* або *Staphylococci*), може вимагати застосування вищих доз ципрофлоксацину та одночасного застосування 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 застосування інших необхідних антибактеріальних препаратів залежно від виду виявлених патогенів.

Дозування для дорослих

Існує дозування препарату - Ципринол<sup>®</sup>, таблетки по 250 або 500 мг.

|                                   |                                 |                                                        |                                        |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Показання                         |                                 | Добова доза (мг)                                       | Захворювання ліквідувати по зазначеним |
| Інфекції нижніх дихальних шляхів  |                                 | Від 500 мг* 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу    | 7-14 днів                              |
| Інфекції верхніх дихальних шляхів | Загострення хронічного синуситу | Від 500 мг мг* 2 рази на добу до 750 мг 2 рази на добу | 7-14 днів                              |

|                                                                    |                                                   |                                                                            |                   |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Хронічний гнійний отит середнього вуха                             | Від 500 мг* 2рази на добу до 750 мг 2рази на добу |                                                                            |                   |
| Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха                              | 750 мг 2 Від 28 днів до 3 місяців рази на добу    |                                                                            |                   |
| Інфекції сечового тракту (див. розділ «Особливості застосування»). | Неускладнений цистит                              | Від 250 мг* 2рази на добу до 500 мг* 2 рази на добу                        | 3 д               |
|                                                                    |                                                   | Жінкам перед менопаузою можна застосовувати відповідну дозу) 1 раз на добу |                   |
|                                                                    | Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит     | 500 мг* 2рази на добу                                                      | 7 д               |
|                                                                    | Ускладнений пієлонефрит                           | Від 500 мг* 2рази на добу до 750 мг 2 рази на добу                         | Не де кл як мо по |

|                                                                  |                                                                                                                                                                             |                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----|
| Простатит                                                        | Від 500 мг* 2 рази на добу (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний) 750 мг 2 рази на добу                                                                                  |                                                    |     |
| Інфекції статевих шляхів                                         | Гонококовий уретрит і цервіцит                                                                                                                                              | Одноразова доза 500 мг*                            | 1 д |
|                                                                  | Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза                                                                                                                 | Від 500 мг* 2рази на добу до 750 мг 2 рази на добу | Не  |
| Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції | 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* 2рази на добу                              | 1 д |
|                                                                  | Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1                                                                                                                      | 500 мг* 2рази на добу                              | 5 д |
|                                                                  | Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>                                                                                                                                   | 500 мг* 2рази на добу                              | 3 д |

|                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Тифоїдна гарячка                                                                                                                                                                                                       | 500<br>мг*<br>2 рази<br>на<br>добу                                                                             |                |
| Інтраабдомінальні<br>інфекції, спричинені<br>грамнегативними<br>бактеріями                                                                                                                                             | Від<br>500<br>мг*<br>2<br>рази<br>на<br>добу<br>Від 5 до 14 днів<br>до<br>750<br>мг<br>2<br>рази<br>на<br>добу |                |
| Інфекції шкіри та м'яких тканин                                                                                                                                                                                        | Від 500 мг* 2рази на добу до 750<br>мг 2 рази на добу                                                          | Від            |
| Інфекції кісток та суглобів                                                                                                                                                                                            | Від 500 мг* 2рази на добу до 750<br>мг 2 рази на добу                                                          | Ма             |
| Лікування або профілактика інфекцій у<br>пацієнтів із нейтропенією.<br><br>Ципрофлоксацин необхідно застосовувати<br>одночасно з відповідними антибактеріальними<br>препаратами згідно з офіційними<br>рекомендаціями. | Від 500 мг* 2рази на добу до 750<br>мг 2 рази на добу                                                          | Те<br>пр<br>ус |
| Профілактика інвазивних інфекцій, викликаних<br><i>Neisseria meningitidis</i>                                                                                                                                          | Одноразова доза 500 мг*                                                                                        | 1 д            |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|
| Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід починати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту. | 500 мг мг* 2 рази на добу | 60<br>під<br>Ва |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                           |                 |

\*Препарат застосовувати у відповідному дозуванні.

### Дозування для дітей

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

| Показання                                          | Добова доза (мг)                                                                                         | Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину) |
|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Кістозний фіброз                                   | 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній дозі 750 мг*                                          | Від 10 до 14 днів                                                                                  |
| Ускладнені інфекції сечового тракту та пієлонефрит | Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній дозі 750 мг* | Від 10 до 21 дня                                                                                   |

| Показання                                                                                                                                                                                                                                                                              | Добова доза (мг)                                                                                         | Загальна тривалість лікування<br>(може включати початкове<br>парентеральне застосування<br>ципрофлосацину) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Профілактика після контакту і радикальне лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід починати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту. | Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній дозі 500 мг* | 60 днів із дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>                                         |
| Інші тяжкі інфекції                                                                                                                                                                                                                                                                    | 20 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, при максимальній дозі 750 мг*                                         | Відповідно до типу інфекцій                                                                                |

\*Препарат застосовувати у відповідному дозуванні.

-

#### Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку повинні отримувати дозу, визначену відповідно до тяжкості інфекції та кліренсу креатиніну пацієнта.

### Ниркова та печінкова недостатність

Рекомендовані початкові та підтримуючі дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок:

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

Для пацієнтів із печінковою недостатністю немає потреби змінювати дозування ципрофлоксацину.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину дітям із порушеннями функції нирок та/або печінки не проводилось.

### Спосіб застосування

Таблетки слід ковтати не розжовуючи й запивати рідиною. Їх можна приймати незалежно від вживання їжі. При прийомі натще діюча речовина всмоктується швидше. Таблетки ципрофлоксацину не можна приймати разом із молочними продуктами (наприклад із 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 не здатний приймати таблетки (зокрема при ентеральному харчуванні) рекомендується розпочинати терапію із

внутрішньовенного введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

## **Діти**

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані про безпеку ципрофлоксацину для дітей свідчать про частоту виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням ципрофлоксацину (відрізняється від клінічних симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів). Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані із застосуванням ципрофлоксацину, статистично незначуще. Однак лікування ципрофлоксацином дітей потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або прилеглими тканинами.

## **Передозування**

Передозування у дозі 12 г призводило до симптомів помірної токсичності. Передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності. Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, судоми, втому, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурію та гематурію. Зафіксовано також оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних заходів невідкладної допомоги, наприклад випорожнення шлунка з послідовним прийомом медичного вуглецю, рекомендовано моніторинг функції нирок, зокрема визначення рН сечі і у разі необхідності – підвищення її кислотності для попередження явищ кристалурії. Пацієнти повинні приймати достатню кількість рідини.

Антациди, які містять кальцій або магній, теоретично можуть знизити абсорбцію ципрофлоксацину при передозуванні.

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

У випадку передозування необхідно застосовувати симптоматичне лікування. ЕКГ-моніторинг слід проводити через можливість продовження інтервалу QT.

## **Побічні реакції**

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

Дані про побічні реакції на препарат Ципринол<sup>®</sup>, який застосовували перорально або парентерально, наведено нижче.

*Інфекції та інвазії:* грибкові суперінфекції.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* еозинофілія, лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія, гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечна для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя).

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

*Психічні розлади:* психомоторна збудливість/тривожність, сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації, психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), манія, гіпоманія.

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

*З боку травної системи:* анорексія, гіперглікемія (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

*З боку серцевої системи:* тахікардія, шлуночкова аритмія, піруетна тахікардія (*torsades de pointes*) (визначали переважно у пацієнтів із факторами ризику щодо подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT.

*З боку судинної системи:* вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан, васкуліт.

*З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади:* диспное (включаючи астматичні стани).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* висипання, свербіж, кропив'янка, реакції фотосенсибілізації (див. розділ «Особливості застосування»), петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса – Джонсона (з потенційною загрозою життю), токсичний епідермальний некроліз (з потенційною загрозою життю), гострий генералізований екзантематозний пустульоз, реакція на лікарський засіб з еозинофілією і системними симптомами.

*З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини:* м'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгія, міалгія, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів, м'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллового) (див. розділ «Особливості застосування»), загострення симптомів міастенії гравіс (див. розділ «Особливості застосування»).

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

*Розлади загального стану та реакції у місці введення:* астенія, гарячка, набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз).

*Лабораторні показники:* підвищення активності лужної фосфатази крові, підвищення активності амілази плазми крові; збільшення рівня МНВ (у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К).

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

### Застосування дітям

Частота випадків артропатії, зазначена вище, ґрунтується на даних, одержаних у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

### Звітування про підозрювані побічні реакції

Звітування про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити безперервне спостереження співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням лікарського засобу. Спеціалісти у галузі охорони здоров'я повинні подавати

інформацію про будь-які підозрювані побічні реакції за допомогою національної системи звітності.

### **Термін придатності**

5 років.

### **Умови зберігання**

Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка**

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру в картонній коробці.

### **Категорія відпуску**

За рецептом.

### **Виробник**

КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia.

### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.

### **Джерело інструкції**

Інструкцію лікарського засобу взято з офіційного джерела — [Державного реєстру лікарських засобів України](#).