

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
18.05.2022 № 824
Реєстраційне посвідчення
№ UA/19431/02/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦИПРОНЕКС
(CIPRONEX)

Склад:

діюча речовина: ciprofloxacin;
1 таблетка, вкрита оболонкою, містить ципрофлоксацину 500 мг (у формі ципрофлоксацину гідрохлориду моногідрату);
допоміжні речовини: ядро таблетки: целюлоза мікрокристалічна, натрію карбоксиметилкрохмаль, кремнію діоксид колоїдний, магнію стеарат;
оболонка: гіпромелоза, макрогол 6000, тальк, титану діоксид.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: довгасті двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки білого кольору з розподільчою рискою.

Фармакотерапевтична група. Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів. Код АТХ J01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Ципрофлоксацин *in vitro* проявляє високу ефективність щодо широкого спектра грамнегативних і грампозитивних збудників. Механізм антибактеріальної дії зумовлений здатністю ципрофлоксацину пригнічувати топоізомерази II типу (ДНК-гіразу та топоізомеразу IV), які є необхідними у багатьох процесах життєвого циклу ДНК, таких як реплікація, транскрипція, репарація і рекомбінація.

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією в сироватці крові (C_{max}) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену і від значення площі під кривою (AUC) та МІК. Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у бактеріальних топоізомеразах і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Одиарні мутації можуть призвести, імовірно, 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. Повідомляли про розвиток плазмідопосередкованої резистентності, кодованої *qnr*-геном антибіотикорезистентності.

Спектр антибактеріальної активності.

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

Рекомендації EUCAST

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
		

<i>Enterobacteria</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas</i>	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter</i>	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	≤ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> та <i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 0,5$ мг/л	$> 0,5$ мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$\leq 0,03$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	$\leq 0,03$ мг/л	$> 0,06$ мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки *	$\leq 0,5$ мг/л	> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольні точки для ципрофлоксацину мають відношення до терапії із застосуванням високих доз.

* Не пов'язані з видами контрольні точки були визначені головним чином на основі даних співвідношення фармакокінетичних та фармакодинамічних даних і не залежать від МІК для окремих видів. Вони використовуються тільки для видів, які не мають власних контрольних точок, а не для тих видів, у яких проведення 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 *in vitro* такі роди та види бактерій (для виду *Streptococcus* див. розділ «Особливості застосування»).

<u>Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів</u>
<u>Грампозитивні аеробні мікроорганізми</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Грамнегативні аеробні мікроорганізми</u>
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Brucella spp.</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> *
<i>Shigella spp.</i> *
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Інші мікроорганізми</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)
<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)



*Staphylococcus spp.** (2)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

- Acinetobacter baumannii*⁺
- Burkholderia cepacia*⁺*
- Campylobacter spp.*⁺*
- Citrobacter freundii**
- Enterobacter aerogenes*
- Enterobacter cloacae**
- Escherichia coli**
- Klebsiella oxytoca*
- Klebsiella pneumoniae**
- Morganella morganii**
- Neisseria gonorrhoeae**
- Proteus mirabilis**
- Proteus vulgaris**
- Providencia spp.*
- Pseudomonas aeruginosa**
- Pseudomonas fluorescens*
- Serratia marcescens**

Анаеробні мікроорганізми

- Peptostreptococcus spp.*
- Propionibacterium acnes*

Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

- Actinomyces*
- Enterococcus faecium*
- Listeria monocytogenes*

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

- Stenotrophomonas maltophilia*

Анаеробні мікроорганізми

За винятком зазначених вище

Інші мікроорганізми

- Mycoplasma genitalium*
- Ureaplasma urealyticum*

* Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями

⁺ Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.

(§) Природна середня чутливість при відсутності набутого механізму резистентності

(1) Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами *Bacillus anthracis*; ці дослідження доводять, що прийом антибіотиків одразу після контакту з патогеном допомагає уникнути захворювання, якщо вдається досягти зменшення кількості спор нижче інфікуючої дози. Рекомендації щодо застосування ципрофлоксацину базуються переважно на даних чутливості *in vitro* у тварин разом з обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю 2 місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг двічі на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

(2) Метицилін-резистентний *S. aureus* дуже часто є одночасно резистентним і до фторхінолонів. Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить близько 20-50% і є зазвичай високим у госпітальних ізолятів.

Фармакокінетика.

Абсорбція



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

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

Абсолютна біодоступність препарату становить 70-80 %.

Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками плазми крові незначний (20-30 %), знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі. Ципрофлоксацин вільно дифундує у позасудинний простір. Значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2-3 л/кг маси тіла, доводить, що ципрофлоксацин проникає у тканини у концентраціях, які можуть у багато разів перевищувати рівень препарату у сироватці крові. Ципрофлоксацин досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та у тканинах сечовидільного тракту, статевих органах (сеча, простата, ендометрій).

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 початкова 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 осіб із нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному прийомі		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	44,7	25
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 ниркової функції період напіввиведення ципрофлоксацину становить до 12 годин. Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється у першу чергу трансінтестинальною секрецією та метаболізмом. 1 % дози виділяється через жовчні шляхи. Ципрофлоксацин у високих концентраціях присутній у жовчі.

Діти

Фармакокінетичні дані щодо дітей обмежені. Не спостерігалось вікової залежності C_{max} і показника AUC. Після багаторазового застосування препарату (10 мг/кг 3 рази на добу) значного підвищення C_{max} і AUC не спостерігалось. Значення знаходяться у межах норми, які було зафіксовано у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до групи пацієнтів та фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ципрофлоксацин 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.

Дорослі



- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень. При загостренні хронічного обструктивного захворювання легень Ципронекс слід застосовувати тільки тоді, коли вважається недоцільним використовувати інші антибактеріальні засоби, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій.
 - бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - позалікарняна пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
- Неускладнений гострий цистит. При неускладненому гострому циститі Ципронекс слід застосовувати тільки тоді, коли вважається недоцільним використовувати інші антибактеріальні засоби, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій.
- Гострий пієлонефрит.
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів.
- Бактеріальний простатит.
- Гонококовий уретрит і цервіцит, спричинені чутливою *Neisseria gonorrhoeae*.
- Орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*.
- Запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*. При підозрі чи діагностованій інфекції статеві системи, викликаних *Neisseria gonorrhoeae*, слід враховувати данні про поширеність і резистентність до ципрофлоксацину бактерій і визначати чутливість лабораторними методами.
- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинених грамнегативними бактеріями.
- Злоякісний отит зовнішнього вуха.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених *Neisseria meningitidis*.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).
- Гарячка у пацієнтів з нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Діти

- Бронхолегеневі інфекції, спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів з кістозним фіброзом.
- Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий 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, що має досвід лікування кістозного фіброзу та/або тяжких інфекцій у дітей (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-якого допоміжного компонента препарату, а також до інших препаратів групи фторхінолонів.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших засобів на ципрофлоксацин.

Препарати, які подовжують інтервал QT.



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

Формування хелатного комплексу.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад, кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатзв'язуючих полімерів (наприклад, севеламеру, лантан карбонату), 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.

Дане 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 знижуватися.

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 (пероральної форми), в результаті чого досягнення максимальної концентрації у плазмі крові відбувається швидше. Не відзначено 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»). У ході клінічного дослідження з участю здорових добровольців при одночасному застосуванні ципрофлоксацину і тизанідину виявлено збільшення концентрації тизанідину у плазмі крові (збільшення C_{max} у 7 разів, діапазон – 4–21 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 призначенні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися імовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. 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 у 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 у сироватці крові та адекватно знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину.

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та засобів, що містять кофеїн або пентоксифілін (окспентифілін), повідомляли про підвищення концентрації даних ксантинів у плазмі 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 сироватки крові при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та лікарських засобів, що містять циклоспорин. Тому необхідний частий (2 рази на тиждень) контроль концентрації креатиніну сироватки крові у цих пацієнтів.

Антагоністи вітаміну К.

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомляли про підвищення активності пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які 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 та одразу після одночасного введення ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїндіону).

Пероральні цукрознижувальні засоби.

При супутньому призначенні ципрофлоксацину та пероральних антидіабетичних лікарських засобів, особливо групи сульфонілсечовини (наприклад глібенкламіду, гліметіриду), повідомляли про гіпоглікемію, що пов'язана, вірогідно, з потенціюванням ципрофлоксацином дії пероральних антидіабетичних засобів (див. розділ «Побічні реакції»).

Дулоксетин.

У ході клінічних досліджень було показано, що 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.

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 одразу після сумісного введення з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн.

Було показано, що у здорових осіб одночасне 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 при одночасному 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 та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл.

$C_{\max}$ і AUC силденафілу зросли приблизно у 2 рази у здорових добровольців після перорального застосування 50 мг силденафілу та супутнього призначення 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при супутньому призначенні ципрофлоксацину із силденафілом та враховувати співвідношення ризик/користь.

Агомелатин.

У ході клінічних досліджень було продемонстровано, що флувоксамін як потужний інгібітор



ізоферменту CYP450 1A2 помітно інгібує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-кратного збільшення кількості агомелатину. Незважаючи на те, що клінічні дані про можливу взаємодію з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, відсутні, подібні ефекти можна очікувати при їх одночасному застосуванні.

Золпідем.

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

Особливості застосування.

Слід уникати застосування ципрофлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолони або фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування таких пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочинати тільки за відсутності альтернативних видів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

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

Ципрофлоксацин не застосовувати як монотерапію для лікування тяжких інфекцій та інфекцій, спричинених грампозитивними або анаеробними бактеріями. Для лікування вказаних інфекцій 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 статевих систем.

Фторхінолонрезистентні штами *Neisseria gonorrhoeae* можуть спричинити гонококовий уретрит, цервіцит, орхоепідидиміт та запальні захворювання тазових органів.

Відповідно, ципрофлоксацин слід застосовувати для лікування гонококового уретриту або цервіциту тільки за умови виключення у *Neisseria gonorrhoeae* резистентності до ципрофлоксацину.

Емпіричну терапію ципрофлоксацином при орхоепідидиміті та запальних захворюваннях органів малого таза можна застосовувати лише у комбінації з іншими відповідними антибактеріальними засобами (наприклад, цефалоспоринами) за винятком клінічних ситуацій, коли виключено наявність ципрофлоксацинрезистентних 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 терапії лікарям рекомендується враховувати місцеву поширеність резистентності *Escherichia coli* до фторхінолонів.

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

Інтраабдомінальні інфекції.

Дані щодо ефективності 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.

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.

Діти

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані про безпеку, отримані з рандомізованого подвійно сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину дітям (ципрофлоксацин: $n = 335$, середній вік = 6,3 року; група порівняння: $n = 349$, середній вік = 6,2 року; віковий діапазон – від 1 до 17 років), вказують на частоту виникнення артропатії, яка, ймовірно, пов'язана із застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів), на 42-й день від початку застосування препарату в межах 7,2 % та 4,6 % в основній групі та групі порівняння відповідно. Частота виникнення артропатії, пов'язаної з препаратом, через 1 рік спостереження була 9 % та 5,7 % відповідно. Зростання кількості випадків артропатій, пов'язаних із застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків 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.

У клінічні дослідження було включено дітей та підлітків 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 із застосуванням ципрофлоксацину, коли інше лікування неможливе. Лікування повинно ґрунтуватися на результатах мікробіологічного дослідження.

За даними клінічних досліджень оцінювали застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам віком 1–17 років.

Інші специфічні тяжкі інфекції.

Застосування ципрофлоксацину може бути виправдане за результатами мікробіологічного дослідження у разі інших тяжких інфекцій згідно з офіційними рекомендаціями або після ретельної оцінки співвідношення користь/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 ході клінічних досліджень, а клінічний досвід – обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість до препарату.

Гіперчутливість та алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, можуть спостерігатися після застосування разової дози ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції») та представляти загрозу для життя. У такому разі застосування ципрофлоксацину необхідно припинити і, у разі необхідності, провести належне медикаментозне лікування.

Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно необоротні побічні реакції.

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку і наявності факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (кілька місяців або років) інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливали на різні системи організму (опорно-руховий апарат, нервову систему, психіку та органи чуття).

Застосування ципрофлоксацину слід негайно припинити після появи перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а пацієнтам слід звернутися за консультацією до лікаря.

Скелетно-м'язова система.

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль та подібними розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів, в анамнезі. Потрібно це у



рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів, а саме – у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт та розрив сухожиль.

Тендиніт та розрив сухожилля (зокрема ахіллового), іноді двобічний, можуть виникати вже протягом 48 годин після початку лікування хінолонами та фторхінолонами і навіть упродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожиль підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантованими органами та у пацієнтів, які отримують лікування із застосуванням кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»). Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При виникненні будь-яких ознак тендиніту (наприклад болючий набряк, запалення) застосування ципрофлоксацину необхідно припинити, також слід розглянути альтернативне лікування. Уражені кінцівки слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

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

Фоточутливість.

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

Центральна нервова система.

Відомо, що ципрофлоксацин, як і інші хінолони, може спричиняти судоми або знижувати поріг судомної готовності. Повідомляли про випадки розвитку епілептичного статусу. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами центральної нервової системи (ЦНС), які можуть мати схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого застосування ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У поодиноких випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У цих випадках застосування ципрофлоксацину слід припинити.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які застосовували ципрофлоксацин, спостерігалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестенії, гіпестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнтам, які застосовують ципрофлоксацин, слід поінформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо розвиваються симптоми нейропатії, такі як біль, печіння, поколювання, оніміння або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно необоротного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцеві розлади.

Слід з обережністю застосовувати фторхінолони, в тому числі ципрофлоксацин, пацієнтам з 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, нейрорепетики);
- при невідкоригованому електролітному дисбалансі (наприклад гіпокаліємія, гіпомagneмія);
- у разі наявності захворювань серця (наприклад серцева недостатність, інфаркт міокарда, брадикардія).

Пацієнти літнього віку та жінки можуть проявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QT. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Побічні реакції»).



«Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Побічні реакції», «Передозування»).

Аневризма аорти і розшарування аорти та регургітація серцевого клапана.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про підвищений ризик аневризми аорти та розшарування аорти, особливо у пацієнтів літнього віку, та регургітації аортального та мітрального клапанів після прийому фторхінолонів. Повідомлялося про випадки аневризми аорти та розшарування аорти, що супроводжувалися розривами аорти (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які приймали фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

Тому фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користі/ризиків і після розгляду інших варіантів терапії пацієнтам з аневризмою чи вродженою вадою серцевих клапанів в сімейному анамнезі, або пацієнтам з діагнозом аневризми аорти та/або розшаруванням аорти, або із захворюванням серцевого клапана, або у разі наявності інших факторів ризику чи сприятливих умов, а саме:

- як і для аневризми аорти і розшарування аорти, так і для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, захворювання сполучної частини, такі як синдром Марфана, синдром Елерса—Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит) або додатково

- для аневризми аорти або розшарування аорти (включаючи судинні захворювання, такі як артеріїт Такаюсу, гігантський клітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена)) або додатково

- для регургітації/недостатності серцевого клапана (наприклад, інфекційний ендокардит).

Ризик розвитку аневризми та розшарування аорти, а також їх розриву підвищений у пацієнтів, які отримують лікування одночасно із системними кортикостероїдами.

У разі раптового болю у животі, грудях або спині пацієнтам слід порадишити негайно звернутися до лікаря у відділення невідкладної допомоги.

Пацієнтам слід рекомендувати негайно звернутися за медичною допомогою у разі виникнення гострої задишки, нового нападу прискороного серцебиття або розвитку набряку живота чи нижніх кінцівок.

Дисглікемія.

При застосуванні хінолонів повідомлялося про порушення рівня глюкози в крові, включаючи як гіпоглікемію, так і гіперглікемію (див. розділ «Побічні реакції»), що спостерігалися зазвичай у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримували супутню терапію пероральним цукрознижувальним препаратом (наприклад глібенкламідом) або інсуліном. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельний контроль рівня глюкози у крові.

Шлунково-кишковий тракт.

Виникнення протягом або після лікування тяжкої і стійкої діареї (навіть через декілька тижнів після лікування) може свідчити про розвиток антибіотикасоційованого коліту (з можливим летальним наслідком) та потребувати невідкладного лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У таких випадках застосування ципрофлоксацину 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 ципрофлоксацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлоксацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок.

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

Гепатобіліарна система.



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

Фторхінолони, до яких належить ципрофлоксацин, можуть впливати на здатність пацієнта керувати автомобілем або працювати з механізмами через реакції з боку ЦНС (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність керувати автотранспортом та працювати з механізмами може бути порушена.

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 – відповідно до маси 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, інтраабдомінальних 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 добу до 750 мг двічі на добу	7–14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	7–14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	7–14 днів
	Злоякісний отит зовнішнього вуха	750 мг двічі на добу	28 днів до 3 місяців
Інфекції сечового тракту	Неускладнений гострий цистит	Від 250 мг двічі на добу до 500 мг двічі на добу	3 дні
		Жінкам перед менопаузою можна застосовувати одноразову дозу 500 мг	
	Ускладнений цистит, неускладнений пієлонефрит	500 мг двічі на добу	7 днів
	Ускладнений пієлонефрит	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Не менше 10 днів, деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжити до щонайменше 21 дня



Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
	Бактеріальний простатит	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Від 2 до 4 тижнів (гострий) і від 4 до 6 тижнів (хронічний)
Інфекції статевих органів	Гонореїковий уретрит і цервіцит	Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)
	Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Не менше 14 днів
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 двічі на добу	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	500 мг двічі на добу	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг двічі на добу	3 дні
	Тифоїдна лихоманка	500 мг двічі на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин		Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів		Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Максимально 3 місяці
Пацієнти із нейтропенією та гіпертермією у разі підозри щодо бактеріального інфекційного генезу лихоманки. Ципрофлоксацин необхідно застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями		Від 500 мг двічі на добу до 750 мг двічі на добу	Терапію слід продовжувати упродовж усього періоду нейтропенії
Профілактика інвазивних інфекцій, спричинених <i>Neisseria meningitidis</i>		Одноразова доза 500 мг	1 день (одноразова доза)



Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість лікування (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
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 добу	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)
Бронхолегеневі інфекції, спричинені <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , у пацієнтів з кістозним фіброзом	20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий пієлонефрит	Від 10 мг/кг маси тіла двічі на добу до 20 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 750 мг	Від 10 до 21 днів
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 розпочати якомога скоріше після підозрюваного або підтвердженого контакту.	Від 10 мг/кг маси тіла двічі на добу до 15 мг/кг маси тіла двічі на добу при максимальній дозі 500 мг	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>
Інші тяжкі інфекції	20 мг/кг маси тіла двічі на добу, 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 пацієнтам із порушеною нирковою функцією.



[Handwritten signature]

Кліренс креатиніну [мл/хв/1,73 м ²]	Креатинін сироватки крові [мкмоль/л]	пероральна доза [мг]
> 60	< 124	Див. звичайне дозування
30-60	124-168	250-500 мг кожні 12 години
< 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

Пацієнтам із печінковою недостатністю немає необхідності у зміні дозування ципрофлоксацину.

Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину дітям із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводили.

Спосіб застосування.

Таблетки слід ковтати не розжовуючи і запивати необхідною кількістю рідини. 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 введення ципрофлоксацину, поки не буде можливим перехід на пероральний прийом.

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.

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у молодих тварин.

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

Передозування.

Повідомляли, що передозування внаслідок прийому 12 г препарату призводило до симптомів помірної токсичності. Гостре передозування у дозі 16 г призводило до розвитку гострої ниркової недостатності.

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, підвищену втомлюваність, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурію. Повідомляли також про оборотну ниркову токсичність.

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

За допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу виводиться тільки невелика кількість ципрофлоксацину (<10 %). У разі передозування необхідно провести симптоматичне лікування. Необхідно контролювати показники ЕКГ, оскільки інтервал QT може збільшитися.



Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі побічні реакції на препарат як нудота та діарея. Дані про побічні реакції на ципрофлоксацин наведено нижче.

Клас системи органів	Частота $\geq 1/100$ до $< 1/10$	Нечасто $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$	Рідко $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$	Дуже рідко $< 1/10\ 000$	Частота невідомо (не можна враховувати по існуючим даними)
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	
З боку метаболізму та харчування		анорексія	гіперглікемія гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)		Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)
Психічні розлади*		Психомоторна збудливість/тривожність	сплутаність свідомості і дезорієнтація тривожність патологічні сновидіння депресія (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби вчинення самогубства) галюцинації	психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	манія гіпоманія
З боку нервової системи*		головний біль	парестезії дизестезії гіпестезії тремор	мігрень порушення координації	периферична невропатія та поліневропатія



[Handwritten signature]

		запаморочення розлади сну порушення смаку	судоми (включаючи епілептичний статус) (див. розділ «Особливості застосування»)) вертиго	порушення ходи порушення нюху внутрішньо- черепна гіпертензія і псевдопухлин и мозку	(див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів зору*			порушення зору диплопія	порушення кольорового сприйняття	
З боку органів слуху та лабіринту*			дзвін у вухах втрата слуху/ порушення слуху		
Патологія серця**			тахікардія		шлуночкова аритмія та піруетна тахікардія (torsades de pointes) - переважно у пацієнтів з додатковими факторами ризиків продовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування») подовження інтервалу QT на ЕКГ (див. розділ «Особливості застосування» та «Передозування »)
Судинні розлади**			вазодилатація артеріальна гіпотензія синкопальний стан	васкуліт	
З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади			диспное (включаючи астматичні стани)		
Шлунково- кишкові розлади	нудота діарея	блювання біль у ділянці шлунка і кишечнику абдомінальний біль диспептичні розлади метеоризм	Антибіотико- асоційований коліт (дуже рідко з можливою летальністю) (див. розділ «Особливості застосування»)	панкреатит	
Патологія гепатобіліарної системи		підвищення рівнів	порушення функції печінки холестатична жовтяниця	некроз печінки (дуже рідко)	



		трансаміназ та білірубину	гепатит	проGRESує до печінкової недостатності, яка загрожує життю) (див. розділ «Особливості застосування»)	
З боку шкірних покривів 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 (із потенційною загрозою життю)	гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГТЕП) DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами
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 сухожилок (переважно ахіллових) (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		
З боку ендокринної системи					синдром неналежної секреції антидіуретичного гормону (SIADH)



Розлади загального стану та реакції у місці введення*		астенія гарячка	набряки підвищена пітливість (гіпергідроз)		
Лабораторні показники		підвищення активності лужної фосфатази крові	підвищення активності амілази		підвищення МНО (у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К)

* Дуже рідкісні випадки тривалих (до місяців або років) інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби, що зачіпають декілька, іноді множинних, класи систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, у деяких випадках повідомляли про невропатії, пов'язані з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, порушеннями сну, порушенням слуху, зору, смаку та запаху), що пов'язані із застосуванням хінолонів та фторхінолонів, у деяких випадках, незалежно від існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

Застосування дітям

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу відіграють важливу роль. Це дає змогу продовжувати спостереження за співвідношенням користі та ризику застосування лікарського засобу. Працівники галузі охорони здоров'я повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в зовнішній картонній упаковці в сухому, захищеному від світла місці.

Упаковка.

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

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Фармацевтичний завод "ПОЛЬФАРМА" С.А.
Pharmaceutical Works "POLPHARMA" S.A.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

вул. Пельплиньська 19, 83-200, Старогард Гданьски, Польща/
19, Pelplinska Str., 83-200 Starogard Gdanski, Poland

Дата останнього перегляду.



Текст узгоджено
05.05.2022
/Цириченко В.П./

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cipronex 250 mg film-coated tablets

Cipronex 500 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each 250 mg film-coated tablet contains 250 mg of ciprofloxacin hydrochloride (*Ciprofloxacinum*) (equivalent to 291 mg of ciprofloxacin hydrochloride).

Excipient with known effect: sodium.

Each 250 mg film-coated tablet contains 1.113 mg (0.048 mmol) of sodium.

Each 500 mg film-coated tablet contains 500 mg of ciprofloxacin hydrochloride (*Ciprofloxacinum*) (equivalent to 582 mg of ciprofloxacin hydrochloride).

Excipient of known effect: sodium.

Each 500 mg film-coated tablet contains 2.227 mg (0.097 mmol) of sodium.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

250 mg tablets are white, round, bilaterally convex.

500 mg tablets are white, oblong, bilaterally convex, with a dividing line.

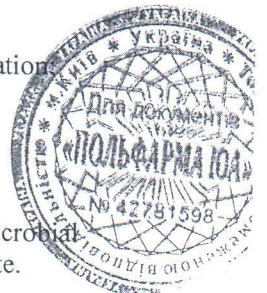
4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Cipronex film-coated tablets is indicated for treatment of the following infections (see sections 4.4 and 5.1). Careful consideration should be given to available information regarding ciprofloxacin resistance before initiating therapy.

Adults

- Lower respiratory tract infections caused by Gram-negative bacteria
 - exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease;
In the exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, Cipronex should be used only if the use of other antimicrobial drugs commonly prescribed for the treatment of these infections is deemed inappropriate.
 - pulmonary and bronchial infections in the course of cystic fibrosis or bronchial dilatation
 - community-acquired pneumonia.
- Chronic suppurative otitis media.
- Exacerbation of chronic sinusitis, especially caused by Gram-negative bacteria.
- Uncomplicated acute cystitis.
In uncomplicated acute cystitis, Cipronex should be used only if the use of other antimicrobial drugs commonly prescribed for the treatment of this infection is considered inappropriate.
- Acute pyelonephritis.
- Complicated urinary tract infections.



- Bacterial prostatitis.
- Gonorrheal urethritis and cervicitis caused by susceptible strains of *Neisseria gonorrhoeae*.
- Testicular and epididymitis, including those caused by susceptible strains of *Neisseria gonorrhoeae*.
- Pelvic inflammatory disease, including those caused by *Neisseria gonorrhoeae*.
If it is suspected or recognised that the above-mentioned urogenital infections are caused by *Neisseria gonorrhoeae*, it is particularly important to obtain local data on the widespread of ciprofloxacin resistance and to confirm susceptibility by laboratory testing.
- Gastrointestinal infections (e.g., travellers' diarrhoea).
- Intra-abdominal infections.
- Skin and soft tissue infections caused by Gram-negative bacteria.
- Malignant otitis externa.
- Bone and joint infections.
- Prevention of invasive infections caused by *Neisseria meningitidis*.
- Inhalational anthrax (prevention of infection after contact with the bacteria and treatment).

Ciprofloxacin may be used to treat neutropenic patients with fever presumed to be caused by a bacterial infection.

Children and adolescents

- Pulmonary and bronchial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis.
- Complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis.
- Inhalational anthrax (prevention of infection after contact with the bacteria and treatment).

Ciprofloxacin may also be used to treat severe infections in children and adolescents if it is believed that is necessary.

Treatment should only be recommended by clinicians who are experienced in treating cystic fibrosis and/or severe infections in children and adolescents (see sections 4.4 and 5.1).

Consider official guidelines for the appropriate use of antimicrobial drugs.

4.2 Posology and method of administration

The dose depends on the indication, severity and site of infection, ciprofloxacin sensitivity, the microorganisms causing the infection, the patient's renal function, and in children and adolescents, body weight.

The duration of treatment depends on the severity of the disease and its clinical and bacteriological course.

When treating infections caused by certain bacteria (e.g. *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* or *Staphylococcus spp.*), higher doses of ciprofloxacin and use in combination with other appropriate antimicrobial agents may be required.

Depending on the microorganism causing the infection, a combination with another appropriate antimicrobial may be required for the treatment of certain infections (e.g. pelvic inflammatory disease, intra-abdominal infections, infections in neutropenic patients, and bone and joint infections).



Adults

Indications		Daily dose in milligrams	Total duration of treatment (including any initial parenteral treatment)
Lower respiratory tract infections		500 mg twice daily to 750 mg twice a day	7 to 14 days
Upper respiratory tract infections	Exacerbation of chronic sinusitis, especially caused by Gram-negative bacteria	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	7 to 14 days
	Chronic suppurative otitis media	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	7 to 14 days
	Malignant otitis externa	750 mg twice a day	28 days to 3 months
Urinary tract infections	Uncomplicated acute cystitis	250 mg twice daily to 500 mg twice a day	3 days
		In premenopausal women, 500 mg as a single dose may be used	
	Complicated cystitis, acute pyelonephritis	500 mg twice a day	7 days
	Complicated pyelonephritis	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	at least 10 days, in special cases (e.g. abscesses) treatment may be continued beyond 21 days
	Bacterial prostatitis	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	2 to 4 weeks (acute) 4 to 6 weeks (chronic)
Genital infections	Gonorrheal urethritis and cervicitis caused by susceptible strains of <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg in a single dose	1 day (single dose)
	Testicular and epididymitis and pelvic inflammatory disease, including that caused by susceptible strains of <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	at least 14 days
Gastrointestinal and intra-abdominal infections	Diarrhoea caused by pathogenic bacteria including <i>Shigella</i> spp. other than <i>Shigella dysenteriae</i> type 1 and empirical treatment of travellers' diarrhoea	500 mg twice a day	1 day
	Diarrhoea caused by <i>Shigella dysenteriae</i> type 1	500 mg twice a day	5 days
	Diarrhoea caused by <i>Vibrio cholerae</i>	500 mg twice a day	3 days
	Typhoid fever	500 mg twice a day	7 days



	Intra-abdominal infections caused by Gram-negative bacteria	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	5 to 14 days
	Skin and soft tissue infections caused by Gram-negative bacteria	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	7 to 14 days
	Bone and joint infections	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	3 months maximum
	Treatment of infections in neutropenic patients. Ciprofloxacin should be administered in combination with appropriate antimicrobial agents in accordance with all applicable guidelines.	500 mg twice daily to 750 mg twice a day	Treatment should be continued for the duration of neutropenia.
	Prevention of invasive infections caused by <i>Neisseria meningitidis</i>	500 mg in a single dose	1 day (single dose)
	Pulmonary anthrax (prevention of post-contact infection and treatment) in patients who can take the medicine by mouth and when clinically justified. If contact with anthrax bacillus is suspected or confirmed, the medicine should be started as soon as possible.	500 mg twice a day	60 days after confirmation of contact with <i>Bacillus anthracis</i>

Children and adolescents

Indications	Daily dose in milligrams	Total duration of treatment (including any initial parenteral treatment)
Pulmonary and bronchial infections caused by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in patients with cystic fibrosis	20 mg/kg twice a day, with a maximum of 750 mg per dose.	10 to 14 days
Complicated urinary tract infections and acute pyelonephritis	10 mg/kg twice a day to 20 mg/kg twice a day, with a maximum of 750 mg per dose.	10 to 21 days
Pulmonary form of anthrax (prevention of infection after contact with the bacteria and treatment) in patients who can take the drug orally and when clinically justified. If contact with anthrax bacillus is suspected or confirmed, the medicine should be started as soon as possible.	10 mg/kg twice a day to 15 mg/kg twice a day, with a maximum of 500 mg per dose.	60 days after confirmation of contact with <i>Bacillus anthracis</i>
Other severe infections	20 mg/kg twice a day, with a maximum of 750 mg per dose.	Depending on the type of infection

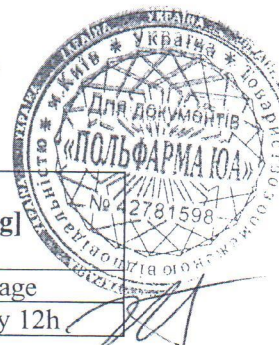
Elderly patients (over 65 years of age)

Elderly patients should be dosed according to severity of infection and creatinine clearance.

Renal and hepatic failure

Recommended initial and maintenance dose in patients with renal impairment:

Creatinine clearance [ml/min/1.73 m ²]	Serum creatinine concentration [μmol/L]	Oral dose [mg]
>60	<124	See typical dosage
30-60	124 to 168	250-500 mg every 12h



<30	>169	250-500 mg every 24h
Patients undergoing haemodialysis	>169	250-500 mg every 24h (after dialysis)
Patients undergoing peritoneal dialysis	>169	250-500 mg every 24h

No dose adjustment is necessary in patients with hepatic impairment.

No dosage studies have been conducted in children with renal and/or hepatic impairment.

Method of administration

Tablets should be taken with liquid – do not chew. They can be taken with or without food. The active ingredient is absorbed faster if the drug is taken on an empty stomach. Ciprofloxacin should not be administered with dairy products (e.g. milk, yoghurt) or mineral-fortified fruit juices (e.g. calcium-fortified orange juice) (see section 4.5).

In severe cases or when the patient cannot take the tablets (e.g. patients on enteral nutrition), treatment with intravenous forms of ciprofloxacin is recommended until oral forms of the drug can be administered.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, other quinolones or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Concomitant administration of ciprofloxacin and tizanidine (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

Ciprofloxacin should be avoided in patients with a history of serious side effects while taking products containing quinolones or fluoroquinolones (see section 4.8). Treatment of these patients with ciprofloxacin should be initiated only in the absence of alternative treatment options and after careful benefit/risk assessment (see also section 4.3).

Severe infections and infections of mixed aetiology with Gram-positive and anaerobic microorganisms
Ciprofloxacin monotherapy is not intended to treat severe infections or infections that may be caused by Gram-positive and anaerobic bacteria. In such infections, ciprofloxacin should be given in combination with other appropriate antimicrobial drugs.

Streptococcal infections (including *Streptococcus pneumoniae*)

Ciprofloxacin is not recommended for treatment of respiratory infections caused by streptococci due to insufficient efficacy.

Urogenital infections

Testicular and epididymitis and pelvic inflammatory disease can be caused by a fluoroquinolone-resistant strain *Neisseria gonorrhoeae*. Ciprofloxacin should be given in combination with another antimicrobial unless it is certain that the infection is not caused by *Neisseria gonorrhoeae* resistant to ciprofloxacin. If clinical improvement is not observed after 3 days of treatment, other treatment options should be considered.

Intra-abdominal infections

There are limited data on the efficacy of ciprofloxacin for treatment of postoperative abdominal infections.

Travellers' diarrhoea

When choosing ciprofloxacin, consider information on ciprofloxacin resistance of microorganisms found in the countries visited.

Bone and joint infections



Ciprofloxacin should be used in combination therapy with other antimicrobial products according to microbiological findings.

Inhalational anthrax

Human use has been established based on in vitro sensitivity data as well as data from animal studies and limited data from human studies. Clinicians should follow national and/or international recommendations for the treatment of anthrax when treating these infections.

Children and adolescents

Ciprofloxacin in children and adolescents should be used according to available formal guidelines. Treatment with ciprofloxacin should only be recommended by clinicians who are experienced in treating cystic fibrosis and/or severe infections in children and adolescents.

Ciprofloxacin has been shown to cause arthropathy of stressed joints in immature animals. Safety data from a double-blind, randomized trial evaluating the use of ciprofloxacin in children (ciprofloxacin: n = 335, mean age = 6.3 years; comparator drugs: n = 349, mean age = 6.2 years; age range = 1 to 17 years) indicated the following incidence of presumed drug-related arthropathy (as opposed to joint-related physical and subjective symptoms) by day 42 of initiation: 7.2% i 4.6%.

The incidence of drug-related arthropathy during the 1-year follow-up was 9.0% and 5.7%, respectively. The increase, with time, in the incidence of arthropathy presumably related to the medicine was not statistically significant between groups. Treatment should only be initiated after careful benefit/risk assessment due to possible side effects related to the joints and/or surrounding tissues (see section 4.8).

Pulmonary and bronchial infections in the course of cystic fibrosis

The clinical trials included children and adolescents aged 5 to 17 years. There is limited experience in treating children one to five years of age.

Complicated urinary tract infections and pyelonephritis

In urinary tract infections, treatment with ciprofloxacin should be considered if other treatments cannot be used and decisions should be based on the results of microbiologic documentation.

The clinical trials included children and adolescents aged 1 to 17 years.

Other specific severe infections

In other serious infections, use according to official guidelines or after careful benefit/risk assessment, if no other treatment can be used or if conventional therapy fails, and when microbiologic documentation justifies the use of ciprofloxacin.

There have been no clinical studies conducted on the use of ciprofloxacin in specific serious infections other than those listed above, so clinical experience is limited. Therefore, caution is advised when treating patients with such infections.

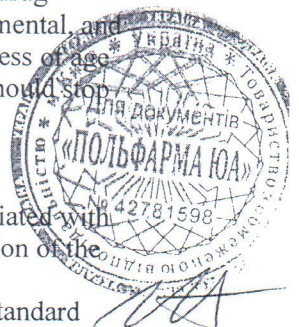
Hypersensitivity

Hypersensitivity and allergic reactions, including anaphylaxis and anaphylactoid reactions, which can be life-threatening, may occur after a single dose (see section 4.8). If such reactions occur, ciprofloxacin should be discontinued and appropriate treatment instituted.

Long-Term, Disabling, and Potentially Irreversible Serious Adverse Drug Reactions Very rare cases of long-term (lasting months or years), disabling, and potentially irreversible serious adverse drug reactions affecting various, sometimes multiple, body systems (musculoskeletal, nervous, mental, and sensory) have been reported in patients receiving quinolones and fluoroquinolones, regardless of age or preexisting risk factors. At the first signs or symptoms of any serious side effects, you should stop taking ciprofloxacin immediately and you need to contact your doctor for advice.

Musculoskeletal system

Ciprofloxacin should generally not be used in patients with tendon disease (disorder) associated with prior treatment with quinolones. Nevertheless, very rarely, after microbiological confirmation of the causative agent of infection and assessment of the benefit-risk ratio, ciprofloxacin may be recommended to these patients for the treatment of certain severe infections, especially if standard



treatment has been ineffective or bacterial resistance is present and microbiological data may justify the use of ciprofloxacin.

Tendinitis and tendon rupture

Tendinitis and tendon rupture (especially, but not limited to, the Achilles tendon), sometimes bilateral, can occur as early as 48 hours after initiation of quinolones and fluoroquinolones, and have been reported to occur up to several months after completion of treatment. The risk of tendinitis and tendon rupture is greater in older patients, patients with renal impairment, patients undergoing parenchymal organ transplantation, and patients receiving concomitant corticosteroid treatment. For this reason, concomitant use of corticosteroids should be avoided.

After the first signs of tendinitis (e.g., painful swelling, inflammation), ciprofloxacin treatment should be discontinued and alternative treatment considered. The diseased limb(s) should be treated appropriately (e.g. immobilisation). If symptoms of tendon disease occur, corticosteroids should not be used.

Ciprofloxacin should be used with caution in patients with myasthenia gravis (see section 4.8).

Sensitivity to light

Ciprofloxacin has been shown to induce photosensitivity-type reactions. Patients taking ciprofloxacin should be advised to avoid direct exposure to intense sunlight or UV radiation during treatment (see section 4.8).

Central nervous system

Ciprofloxacin, like other quinolones, is known to induce seizures or lower the seizure threshold. Cases of status epilepticus have been reported. Ciprofloxacin should be used with caution in patients with central nervous system disorders that may predispose to seizures. If convulsions occur, ciprofloxacin should be discontinued (see section 4.8). Even after the first administration of ciprofloxacin, psychotic reactions may occur. Rarely, depression or psychosis may develop into suicidal ideation or thoughts, ending in a suicide attempt or suicide. In these situations, treatment should be discontinued.

Peripheral neuropathy

Sensory and sensorimotor polyneuropathy, resulting in paresthesias, hypersensitivity, sensory disturbances, or weakness, has been reported in patients receiving quinolones and fluoroquinolones. Patients treated with ciprofloxacin should be advised that if they develop symptoms of neuropathy such as pain, burning, tingling, numbness or weakness, they should tell their physician before continuing treatment to prevent the development of potentially irreversible changes (see section 4.8).

Cardiac disorders

Caution should be exercised when using fluoroquinolones, including ciprofloxacin, in patients who have risk factors for QT prolongation, such as patients:

- with congenital long QT syndrome,
- concomitantly taking drugs that prolong the QT interval (e.g., class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics),
- with electrolyte imbalance (e.g., hypoglycaemia, hypomagnesaemia),
- with heart disease (e.g., heart failure, heart attack, bradycardia).

Elderly patients and women may be more sensitive to drugs that prolong the QT interval. Therefore, fluoroquinolones, including ciprofloxacin, should be used with caution in the above population. (See section 4.2 Elderly patients, section 4.5, section 4.8, section 4.9).

Aortic dissection and aneurysm and heart valve regurgitation

Epidemiological studies indicate that fluoroquinolone use may increase the risk of aortic aneurysm and dissection, especially in the elderly, and aortic and mitral regurgitation. Aortic aneurysm and dissection, often complicated by rupture (including fatalities), and valvular regurgitation have been reported in patients taking fluoroquinolones (see section 4.8).

Therefore, fluoroquinolones should be used only after careful benefit/risk assessment and consideration of other therapeutic options in patients with a positive family history of aneurysm.



congenital heart valve disease or in patients with a previously diagnosed aortic aneurysm and/or aortic dissection or heart valve disease or in

- the presence of other factors predisposing to and at risk for both aortic aneurysm and dissection and valvular regurgitation (e.g. connective tissue disorders such as Marfan syndrome or Ehlers-Danlos syndrome, Turner syndrome, Behcet's disease, hypertension, rheumatoid arthritis), or in addition
- presence of other risk factors or conditions predisposing to aortic aneurysm and dissection (e.g. Takayasu's arteritis or giant cell arteritis, known atherosclerosis or Sjögren's syndrome), or in addition
- the presence of other risk factors or conditions that predispose to heart valve regurgitation (e.g. infective endocarditis).

The risk of aortic aneurysm and dissection and rupture may also be higher in patients treated with concomitant systemic corticosteroids.

Patients, be advised to seek immediate medical attention in the emergency department if they experience sudden abdominal, chest, or back pain.

Patients should be advised to seek immediate medical attention if they experience severe shortness of breath, palpitations, or swelling of the abdomen or lower extremities.

Dysglycemia

As with all quinolones, blood glucose abnormalities including both hypoglycaemia and hyperglycaemia have been described (see section 4.8), usually in diabetic patients receiving concomitant treatment with an oral hypoglycaemic drug (e.g., glibenclamide) or insulin. Cases of hypoglycaemic coma have been described. Careful monitoring of blood glucose levels is recommended in patients with diabetes.

Gastrointestinal system

The occurrence of severe and persistent diarrhoea during or after treatment (including several weeks after treatment) may indicate antibiotic-associated colitis (life-threatening, possibly fatal) requiring immediate treatment (see section 4.8). In such cases, ciprofloxacin should be discontinued immediately and appropriate treatment instituted. Medications that inhibit intestinal peristalsis are contraindicated at this time.

Kidneys and urinary system

Urinary crystals have been reported in association with ciprofloxacin use (see section 4.8). Patients taking ciprofloxacin should be well hydrated, and excessive urinary alkalosis should be avoided.

Renal impairment

Since ciprofloxacin is largely excreted unchanged by the kidneys, dose modification according to section 4.2 is necessary in patients with renal impairment to avoid exacerbation of medicine's side effects due to ciprofloxacin accumulation.

Liver and bile ducts

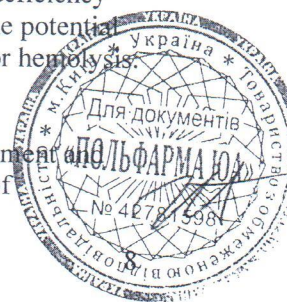
Hepatic necrosis and life-threatening hepatic failure have occurred in association with ciprofloxacin use (see section 4.8). If any symptoms of liver disease (such as anorexia, jaundice, dark coloured urine, itching, or abdominal tenderness) occur, treatment should be discontinued.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency

Haemolytic reactions have occurred in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency during ciprofloxacin treatment. Ciprofloxacin should be avoided in these patients unless the potential benefit is considered to outweigh the potential risk. The patient should then be observed for hemolysis.

Resistance

A ciprofloxacin-resistant bacterial strain may be isolated during or after ciprofloxacin treatment. The strain may not cause signs of superinfection. As a result of long-term treatment or management of



nosocomial infections and/or infections caused by *Staphylococcus* and *Pseudomonas* species, the risk of selecting resistant bacterial strains may be increased.

Cytochrome P450

Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 and therefore may increase plasma concentrations of concomitantly taken substances metabolised by this enzyme (e.g. theophylline, clozapine, olanzapine, ropinirole, tisanidine, duloxetine, agomelatine). Concomitant administration of ciprofloxacin and tisanidine is contraindicated. Therefore, patients taking these substances concomitantly with ciprofloxacin should be monitored closely for clinical signs of overdose and their plasma concentrations (e.g. theophylline) may need to be determined (see section 4.5).

Methotrexate

Administration of ciprofloxacin concomitantly with methotrexate is not recommended (see section 4.5).

Interactions with studies

The *in vitro* activity of ciprofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* may cause false negative bacteriological test results in samples from patients currently treated with ciprofloxacin.

Visual disturbances

If patient develops visual disturbances or any adverse reactions to eyes, contact an ophthalmologist immediately.

Sodium

Cipronex, 250 mg contains 1.113 mg (0.048 mmol) of sodium in each film-coated tablet. This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet; that is to say essentially 'sodium-free'.

Cipronex, 500 mg contains 2.227 mg (0.097 mmol) of sodium in each film-coated tablet. This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet; that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction of other products with ciprofloxacin

Drugs that cause QT prolongation

Ciprofloxacin, like other fluoroquinolones, should be used with caution in patients taking drugs that prolong the QT interval (e.g., class IA and III antiarrhythmics, tricyclic antidepressants, macrolides, antipsychotics) (see sections 4.4 and 4.9).

Chelate complex formation

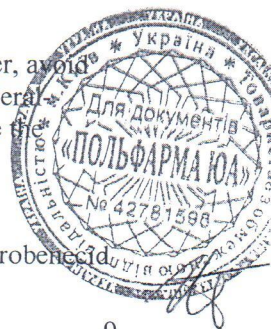
Concomitant administration with ciprofloxacin (take by mouth) of drugs containing multivalent cations or mineral substances (supplemental, e.g. calcium, magnesium, aluminium, iron ions), phosphate-binding polymers (e.g. sevelamer), sucralate or gastric juice neutralizers, and drugs with high buffering capacity (e.g. didanosine tablets) containing magnesium, aluminium, or calcium ions decreases the absorption of ciprofloxacin. Therefore, ciprofloxacin should be used either 1-2 hours before administration or at least 4 hours after administration of these products. This restriction does not apply to antacids belonging to the H₂-receptor blocker class.

Food and dairy products

Dietary calcium, as a component of a meal, does not significantly affect absorption. However, avoid taking ciprofloxacin with dairy products at the same time or sipping the tablet only with mineral enriched beverages (e.g. milk, yoghurt, calcium-enriched orange juice), as this may decrease the absorption of ciprofloxacin.

Probenecid

Probenecid interferes with renal excretion of ciprofloxacin. Concomitant administration of probenecid and ciprofloxacin increases plasma concentrations of ciprofloxacin.



Metoclopramide

Metoclopramide increases the rate of absorption of ciprofloxacin (taken by mouth), which decreases the time to maximum plasma concentration. There was no effect on the bioavailability of ciprofloxacin.

Omeprazole

Concomitant administration of ciprofloxacin-containing drugs and omeprazole results in a slight decrease in $C_{\max}$ and AUC of ciprofloxacin.

Interaction of ciprofloxacin with other medicinal products

Tyzanidine

Do not administer tyzanidine together with ciprofloxacin (see section 4.3). In a clinical study in healthy people, increased concentrations of tizanidine were observed (7-fold increase in $C_{\max}$; range: 4- to 21-fold; 10-fold increase in AUC, range: 6- to 24-fold) when co-administered with ciprofloxacin. Increased tyzanidine concentrations are associated with increased blood pressure-lowering and sedative effects.

Methotrexate

Concomitant use with ciprofloxacin may inhibit renal tubular transport of methotrexate, which may lead to increased plasma concentrations of methotrexate and increased risk of methotrexate toxicity. Concomitant use is not recommended (see section 4.4).

Theophylline

Concomitant administration of ciprofloxacin and theophylline may lead to an undesirable increase in plasma concentrations of theophylline and the occurrence of its adverse reactions, which very rarely may be life-threatening or cause death. When both products are used concomitantly, plasma theophylline concentrations should be monitored and the dose reduced accordingly (see section 4.4).

Other xanthine derivatives

Elevated plasma concentrations of these xanthine derivatives have been reported following concomitant administration of ciprofloxacin and caffeine or pentoxifylline (oxypentifylline).

Phenytoin

Concomitant administration of ciprofloxacin and phenytoin may result in increased or decreased plasma phenytoin concentrations, so monitoring of medicine concentrations is recommended.

Cyclosporine

Transient increases in serum creatinine have been observed during concomitant use of ciprofloxacin-containing drugs and cyclosporine. Therefore, serum creatinine levels should be monitored frequently (twice a week) in these patients.

Oral anticoagulants

Concomitant administration of ciprofloxacin with a vitamin K antagonist may potentiate its anticoagulant effects. The risk may vary depending on the patient's existing infection, age, and general condition, so it is difficult to assess the extent to which ciprofloxacin use will affect the INR (international normalized ratio) value. Frequent monitoring of INR values is recommended during and for a short period after ciprofloxacin treatment when administered concomitantly with a vitamin K antagonist (e.g. warfarin, acenocoumarol, fenprocoumon, or fluindione).

Glibenclamide

In some cases, concomitant administration of drugs containing ciprofloxacin and glibenclamide may increase the effects of glibenclamide (hypoglycaemia).

Duloxetine



It has been shown in clinical studies that co-administration of duloxetine with potent inhibitors of cytochrome CYP450 isoenzyme 1A2, for example fluvoxamine, may increase the AUC and $C_{\max}$ of duloxetine. Although there are no clinical data on possible interactions with ciprofloxacin, similar effects may be expected when administered concomitantly (see section 4.4).

Ropinirol

In a clinical study, concomitant use of ropinirole and ciprofloxacin, a moderate inhibitor of CYP450 isoenzyme 1A2, was shown to increase the $C_{\max}$ and AUC of ropinirole by 60% and 84%, respectively. It is recommended that ropinirole-related adverse reactions be observed and that the dose of ropinirole be adjusted accordingly during and shortly after completion of combination therapy with ciprofloxacin (see section 4.4).

Lidocaine

The clearance of lidocaine administered intravenously has been shown to decrease by 22% in healthy people when lidocaine-containing drugs are administered together with ciprofloxacin, a not very potent inhibitor of the cytochrome CYP450 isoenzyme 1A2. Although lidocaine administration was well tolerated, interactions associated with adverse reactions may occur when administered together with ciprofloxacin.

Clozapine

When 250 mg ciprofloxacin was co-administered with clozapine for 7 days, plasma concentrations of clozapine and N-desmethylozapine increased by 29% and 31%, respectively. Clinical observation and appropriate dose adjustment of clozapine during and shortly after completion of combination therapy with ciprofloxacin is recommended (see section 4.4).

Sildenafil

In healthy people, after an oral dose of 50 mg sildenafil and 500 mg ciprofloxacin, the $C_{\max}$ and AUC values of sildenafil increased approximately twofold. Therefore, caution should be exercised when prescribing ciprofloxacin used concomitantly with sildenafil, taking into account the benefit/risk ratio.

Agomelatine

In clinical studies, fluvoxamine, as a potent inhibitor of cytochrome CYP450 isoenzyme 1A2, has been shown to significantly inhibit agomelatine metabolism causing a 60-fold increase in agomelatine exposure. Although there are no clinical data on possible interactions with ciprofloxacin, a moderate CYP450 1A2 inhibitor, similar effects may be expected when administered concomitantly (see "Cytochrome P450" in section 4.4).

Zolpidem

Concomitant use of ciprofloxacin and zolpidem may increase blood concentrations of zolpidem, concomitant administration is not recommended.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Available data on the administration of ciprofloxacin to pregnant women do not indicate that it causes malformations or has toxic effects or effects on the foetus or neonate. Animal studies show no direct or indirect harmful effects on reproduction.

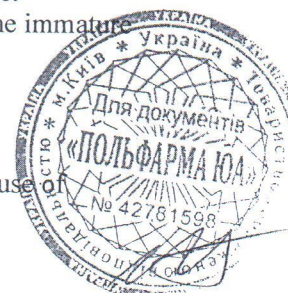
In young animals and just before birth, quinolones cause damage to immature joint cartilage.

Therefore, it cannot be excluded that the product may cause articular cartilage damage in the immature human body or foetus (see section 5.3).

As a precaution, it is better to avoid using ciprofloxacin during pregnancy.

Breast-feeding

Ciprofloxacin passes into breast milk. Due to the risk of cartilage damage to the joints, the use of ciprofloxacin during breast-feeding is contraindicated.



4.7 Effects on ability to drive and use machines

Because of its neurologic effects, ciprofloxacin may affect reaction time. Therefore, the ability to drive and operate machines in motion may be impaired.

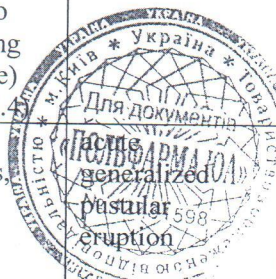
4.8 Undesirable effects

The most commonly reported side effects are nausea and diarrhoea.

Adverse reactions from clinical trials and post-marketing observations of ciprofloxacin (oral, intravenous, and sequential treatment) are listed below, arranged in order of frequency. Frequency analysis was performed for oral and intravenous forms of ciprofloxacin combined.

System Organ Class	Common ≥1/100 to <10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1,000	Very rare <1/10,000	Not known (frequency cannot be estimated from the available data)
Infections and infestations		fungal infections			
Blood and lymphatic system disorders		eosinophilia	leucopenia, anaemia, neutropenia, leukocytosis, thrombocytopenia, thrombocytosis	haemolytic anaemia, agranulocytosis, pancytopenia (life-threatening), bone marrow suppression (life-threatening)	
Immune system disorders			allergic reactions, allergic oedema, angioedema	anaphylactic reaction, anaphylactic shock (life-threatening) (see section 4.4), a reaction similar to septicaemia	
Endocrine disorders					<i>syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)</i>
Metabolism and nutrition disorders		lack of appetite	hyperglycaemia (see "Dysglycemia" in section 4.4)		hypoglycaemic coma (see section 4.4).
Mental disorders*		excessive psychomotor activity, agitation	confusion and disorientation, anxiety reactions, unusual dreams, depression (which may culminate in suicidal ideation or thoughts or suicide attempt or suicide) (see	psychotic reactions (which may culminate in suicidal ideation or thoughts or in suicide attempts or suicide) (see section 4.4)	mania, hypomania

			section 4.4), hallucinations		
Nervous system disorders*		headache, dizziness, sleep disturbances, taste disturbances	paresthesias and dysesthesias, hypersensitivity, tremor, convulsions (including status epilepticus, see section 4.4), vertigo	migraine, coordination disorders, gait disturbances, olfactory disturbances, intracranial hypertension	peripheral neuropathy (see section 4.4)
Eye disorders*			visual disturbances (e.g. double vision)	distorted colour vision	
Ear and labyrinth disorders*			tinnitus, hearing loss or hearing impairment		
Cardiac disorders**			tachycardia		ventricular arrhythmias and torsade de pointes (mostly reported in patients with risk factors for QT prolongation), ECG QT prolongation (see sections 4.4 and 4.9).
Vascular disorders**			vasodilation, hypotension, fainting	vasculitis	
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders			dyspnea (including asthma)		
Gastrointestinal disorders	nausea, diarrhoea	vomiting, stomach and intestinal pains, abdominal pains, indigestion, flatulence	antibiotic-associated colitis (very rare, may be life-threatening) (see section 4.4)	pancreatitis	
Hepatobiliary disorders		increased aminotransferase activity, increased bilirubin	liver dysfunction, cholestatic jaundice, hepatitis	hepatic necrosis (very rarely progressing to life-threatening hepatic failure) (see section 4.4)	
Skin and subcutaneous tissue disorders		rash, itching, hives	photosensitivity reactions (see section 4.4)	petechial haemorrhages, erythema multiforme, erythema	



				nodosum, Stevens-Johnson syndrome (possibly life-threatening), toxic-diffuse epidermal necrolysis (possibly life-threatening)	(AGEP), DRESS
Musculoskeletal and connective tissue disorders*		musculoskeletal pain (e.g., pain in the limbs, back pain, chest pain), joint pain	muscle pain, arthritis, increased muscle tension and cramps	muscle weakness, tendonitis, tendon rupture (mainly Achilles tendon) (see section 4.4), worsening of myasthenia gravis (see section 4.4)	
Renal and urinary disorders		renal impairment	renal failure, hematuria, presence of crystals in urine (see section 4.4), tubulointerstitial nephritis		
General disorders and administration site conditions*		weakness, fever	swelling, sweating (excessive sweating)		
Investigations		increased alkaline phosphatase activity in blood	increased amylase activity		increased normalized prothrombin time (in patients taking vitamin K antagonists)

*In connection with the use of quinolones and fluoroquinolones, in some cases regardless of pre-existing risk factors, very rare cases of long-term (persisting for months or years), disabling, and potentially irreversible serious adverse drug reactions have been reported affecting multiple, sometimes multiple, systems and organs and the senses (including effects such as tendonitis, tendon rupture, joint pain, limb pain, gait disturbance, neuropathy associated with paresthesias, depression, fatigue, memory impairment, sleep disturbance, and impairment of hearing, vision, taste and smell) (see section 4.4).

**Aortic aneurysm and dissection, often complicated by rupture (including fatalities), and valvular regurgitation have been reported in patients taking fluoroquinolones (see section 4.4).

Children and adolescents

The incidence of the aforementioned arthropathy refers to data collected in studies in adults. In children, arthropathy was common (see section 4.4).

Reporting of side effects

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected side effects via of the Department for Monitoring



Undesirable Effects of Medicinal Products of the Office for Registration of Medicinal Products,
Medical Devices and Biocidal Products

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warsaw

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Website: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Side effects may also be reported to the responsible Marketing Authorisation Holder.

4.9 Overdose

Overdose after taking 12 g leads to mild signs of toxicity. An acute overdose after taking 16 g caused acute renal failure.

Symptoms of overdose include dizziness, tremor, headache, fatigue, seizures, hallucinations, confusion, abdominal discomfort, renal and hepatic impairment, and the presence of crystals in the urine and hematuria. Transient renal toxicity has been reported.

In addition to routine rescue measures, such as gastric lavage followed by administration of activated charcoal, it is recommended that renal function be monitored, including urine pH and, if necessary, urine acidification to prevent crystal formation in the urine. Antacids containing calcium or magnesium may theoretically decrease the absorption of ciprofloxacin after overdose. The patient should be well hydrated.

Only a small amount of ciprofloxacin (<10%) is eliminated during haemodialysis or peritoneal dialysis.

In case of overdose, symptomatic treatment should be administered. Monitor the ECG as QT interval prolongation may occur.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: fluoroquinolones, ATC code: J01MA02.

Mechanism of action

The bactericidal activity of ciprofloxacin, as a fluoroquinolone antimicrobial drug, is due to the inhibition of both topoisomerase type II (DNA gyrase) and topoisomerase IV, which are necessary for replication, transcription, repair, and recombination of bacterial DNA.

Pharmacokinetics/pharmacodynamics relationship

Efficacy depends primarily on the relationship between the maximum plasma concentration (C_{max}) and the minimum inhibitory concentration (MIC) of ciprofloxacin for a given microorganism and the relationship between the area under the curve (AUC) and the MIC.

Mechanism of resistance

In vitro resistance to ciprofloxacin can develop as a result of multistep mutations in the genes encoding the target sites of action: DNA gyrase and topoisomerase IV. The degree of cross-resistance between ciprofloxacin and other fluoroquinolones shows wide variability. Single mutations do not necessarily lead to clinical resistance, but multiple mutations usually result in clinical resistance to multiple active agents in a given group or to all of them.

Mechanisms of resistance involving disruption of permeability barriers and/or active removal of the active ingredient from the cell interior can have variable effects on sensitivity to fluoroquinolones, which depends on the physicochemical properties of the individual active ingredients in the group and the affinity for each active ingredient of the transport systems. All resistance mechanisms *in vitro* are common in isolated causative strains. Bacterial susceptibility to ciprofloxacin may be affected by



resistance mechanisms that inactivate other antibiotics, such as permeability barrier disruption (very common, e.g. in *Pseudomonas aeruginosa*) and active removal from the cell. Plasmid resistance encoded by *qnr*-genes was present.

Range of antimicrobial activity

Limit values separate susceptible strains from moderately susceptible strains from resistant strains

EUCAST recommendations

Microorganisms	Sensitive	Resistant
<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter</i>	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Staphylococcus</i> spp. ¹	$S \leq 1 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 0.5 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0.03 \text{ mg/L}$	$R > 0.06 \text{ mg/L}$
Non-species-specific limits*	$S \leq 0.5 \text{ mg/L}$	$R > 1 \text{ mg/L}$

¹ *Staphylococcus* spp. – the limits for ciprofloxacin are for high-dose treatment.

*Non-species-specific limits were determined primarily from pharmacokinetic and pharmacodynamic data; they are independent of species-specific MIC distributions. They apply only to species for which species-specific limits are not provided, and not to those species for which sensitivity testing is not recommended.

The prevalence of acquired resistance in some microbial species may vary depending on the geographic region and time of isolation of the microorganism. Therefore, especially when treating severe infections, local resistance data should be taken into account. If necessary, an expert should be consulted, especially when the usefulness of this drug in certain infections may be questionable due to local drug resistance.

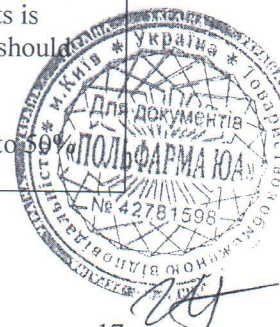
Grouping of individual species according to ciprofloxacin sensitivity (for *Streptococcus* species see section 4.4).

COMMONLY SUSCEPTIBLE SPECIES
<u>Aerobic Gram-positive bacteria</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Aerobic Gram-negative bacteria</u>
<i>Aeromonas</i> spp.
<i>Brucella</i> spp.
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Haemophilus ducreyi</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> *
<i>Legionella</i> spp.
<i>Moraxella catarrhalis</i> *
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella</i> spp.
<i>Salmonella</i> spp.*
<i>Shigella</i> spp.*
<i>Vibrio</i> spp.
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Anaerobic bacteria</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Other bacteria</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> (\$)
<i>Chlamydia pneumoniae</i> (\$)



<i>Mycoplasma hominis</i> (\$)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> (\$)
SPECIES IN WHICH ACQUIRED RESISTANCE MAY BE A PROBLEM
<u>Aerobic Gram-positive bacteria</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> (\$)
<i>Staphylococcus spp.*</i> (2)
<u>Aerobic Gram-negative bacteria</u>
<i>Acinetobacter baumannii</i> +
<i>Burkholderia cepacia</i> + *
<i>Campylobacter spp.</i> + *
<i>Citrobacter freundii</i> *
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i> *
<i>Escherichia coli</i> *
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i> *
<i>Morganella morganii</i> *
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> *
<i>Proteus mirabilis</i> *
<i>Proteus vulgaris</i> *
<i>Providencia spp.</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> *
<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Serratia marcescens</i> *
<u>Anaerobic bacteria</u>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Propionibacterium acnes</i>
RESISTANT SPECIES
<u>Aerobic Gram-positive bacteria</u>
<i>Actinomyces</i>
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Aerobic Gram-negative bacteria</u>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Anaerobic bacteria</u>
Except as noted above
<u>Other bacteria</u>
<i>Mycoplasma genitalium</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>
*Clinical efficacy of susceptible strains in approved indications for use has been demonstrated + Resistance rate $\geq 50\%$ in one or more EU countries (\$): Natural average susceptibility of bacteria without acquired resistance mechanisms (1): Studies have been conducted in experimental animals in which infection was induced by inhalation administration of <i>Bacillus anthracis</i> spores; these studies have shown that initiating antibiotic therapy soon after contact protects against disease onset if treatment continues until the number of spores in the body decreases below the infectious dose. Recommendations for human use are based primarily on <i>in vitro</i> sensitivity data and animal study data combined with limited data from human use. Two months' administration of ciprofloxacin 500 mg twice a day to adults is believed to be effective in preventing anthrax infection in humans. The treating physician should consider national and/or international consensus documents on the treatment of anthrax. (2): Methicillin-resistant strains of <i>S. aureus</i> are very often resistant to fluoroquinolones. The prevalence of methicillin resistance in all staphylococcal species is approximately 20 to 50% and tends to be higher in strains isolated from nosocomial infections.

5.2 Pharmacokinetic properties



Absorption

Following oral administration of single doses of 250 mg, 500 mg, and 750 mg ciprofloxacin tablets, ciprofloxacin is absorbed rapidly and extensively, primarily in the small intestine, reaching maximum plasma concentrations after 1 to 2 hours.

Following single doses of 100-750 mg, dose-dependent maximum plasma concentrations (C_{max}) of 0.56 to 3.7 mg/L were achieved. Plasma concentrations increase in proportion to dose in the dose range up to 1000 mg.

Total bioavailability is approximately 70-80%.

After oral administration of 500 mg every 12 hours, the area under the time-dependent plasma concentration curve (AUC) was analogous to that obtained after intravenous administration of 400 mg ciprofloxacin in a 60-minute infusion every 12 hours.

Distribution

Ciprofloxacin binds to proteins to a small (20-30%) extent. Ciprofloxacin exists in plasma primarily in a nonionized form and has a large volume of distribution at equilibrium of 2-3 l/kg. Ciprofloxacin reaches high concentrations in a variety of tissues, such as the lung (epithelial fluid, alveolar macrophages, biopsy tissue), sinuses, inflammatory lesions (cantharidin-induced blister fluid), and genitourinary system (urine, prostate, endometrium), where total concentrations exceed plasma concentrations.

Biotransformation

Low concentrations of four metabolites were found and identified as: deethyleneprofloxacin (M1), sulfociprofloxacin (M2), oxociprofloxacin (M3), and formylciprofloxacin (M4). These metabolites exhibit antimicrobial activity *in vitro*, but to a lesser extent than the parent compound.

Ciprofloxacin moderately inhibits 1A2 isoenzymes of CYP 450.

Elimination

Ciprofloxacin is mainly excreted unchanged, both through the kidneys and, to a lesser extent, in the feces. The elimination half-life in patients with normal renal function is approximately 4 to 7 hours.

Excretion of ciprofloxacin (% of dose)		
	Oral administration	
	Urine	Feces
Ciprofloxacin	44.7	25.0
Metabolites (M1-M4)	11.3	7.5

Renal clearance is 180 to 300 ml/kg/h and total clearance is 480 to 600 ml/kg/h. Ciprofloxacin undergoes both glomerular filtration and tubular secretion. Severe renal impairment leads to an increase in the half-life of ciprofloxacin to 12 hours.

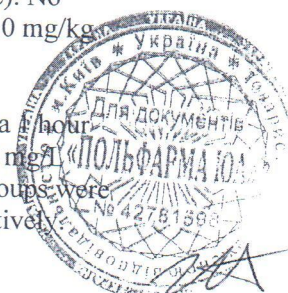
Extrarenal clearance of ciprofloxacin is primarily due to active intestinal secretion and metabolism. 1% of the dose is excreted via the biliary route. Ciprofloxacin is found in high concentrations in bile.

Children and adolescents

Pharmacokinetic data from paediatric patients are limited.

In a study in children, C_{max} and AUC values were not age dependent (over one year of age). No noticeable increase in C_{max} and AUC values was observed after repeated administration (10 mg/kg three times a day).

In 10 children with severe sepsis, the C_{max} value was 6.1 mg/L (range 4.6-8.3 mg/L) after a 1-hour intravenous infusion at a dose of 10 mg/kg in children less than 1 year of age, and was 7.2 mg/L (range 4.7-11.8 mg/L) in children 1 to 5 years of age. AUC values in the respective age groups were 17.4 mg-h/L (range 11.8-32.0 mg-h/L) and 16.5 mg-h/L (range 11.0-23.8 mg-h/L), respectively.



These values are within the range described for adults when the drug is administered at therapeutic doses. Based on population-based pharmacokinetic analysis in paediatric patients with various infections, the predicted mean half-life in children is approximately 4-5 hours, and the bioavailability of the oral suspension ranges from 50 to 80%.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data from conventional single-dose toxicity, repeated-dose toxicity, potential carcinogenicity, and reproductive toxicity studies do not reveal any special hazard to humans. Like many other quinolones, ciprofloxacin has phototoxic effects in animals if the degree of exposure is clinically significant. Photomutagenicity and photoracogenicity data indicate minor photomutagenic and photoracogenic effects of ciprofloxacin *in vitro* and in animal studies. This effect was comparable to that of other gyrase inhibitors.

Tolerance studies on effects on joints

Like other gyrase inhibitors, ciprofloxacin causes damage to stressed joints in immature animals. The extent of articular cartilage damage varies with age, species, and dose; damage can be reduced by joint relief. Studies in mature animals (rat, dog) showed no changes in articular cartilage. In a study on young beagle dogs, ciprofloxacin at therapeutic doses caused severe joint lesions after two weeks of use that persisted beyond 5 months.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Microcrystalline cellulose
Carboxymethyl starch sodium
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Tablet coating

Hypromellose
Macrogol 6000
Titanium dioxide
Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C, in a dry place, protect from light.

6.5 Nature and contents of container

10 film-coated tablets of 250 mg or 500 mg together with a leaflet in a cardboard box.



6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

250 mg film-coated tablets: Authorisation No. R/3085

500 mg film-coated tablets: Authorisation No. R/3086

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 11 April 1994

Date of latest renewal: 18 July 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

9 February 2021

*Summary of Product Characteristics in accordance with
the Notice of the URPLW MiPB President No. DZL-ZLN.4020.5116.2020.2.WŁ
dated 9 February 2021*

