

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Ципринол®
(Ciprinol®)

Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин;

1 мл концентрату для розчину для інфузій містить 10 мг ципрофлоксацину;

допоміжні речовини: кислота молочна, динатрію едетат, кислота хлористоводнева концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтувато-зеленуватого кольору, практично без механічних часток.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією у сироватці крові (C_{max}) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (AUC) і МІК.

Механізм резистентності

Резистентність до ципрофлоксацину *in vitro* зазвичай пов'язана з мутаціями сайту-мішені, які виникають у топоізомеразі IV і ДНК-гіразі шляхом багатоступеневих мутацій. Ступінь перехресної резистентності між ципрофлоксаціном та іншими фторхінолонами, як наслідок, буває різною. Одиначні мутації, як правило, не призводять до клінічної резистентності, однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до кількох або всіх представників класу фторхінолонів.

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

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

Спектр антибактеріальної активності

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Підписи] 1

Мікроорганізми	Чутливі	Резистентні
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</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>	≤ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки ²	≤ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

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

² 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 місцева інформація про резистентність, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності слід звернутися за консультацією до спеціалістів, коли місцева поширеність резистентності набула такого рівня, що користь від застосування засобу, принаймні щодо деяких видів інфекцій, є сумнівною.

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

Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)
<u>Аеробні грамнегативні 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> ¹
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ¹
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> ¹
<i>Shigella spp.</i> ¹
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u>
<i>Mobiluncus</i>
<u>Інші мікроорганізми</u>
<i>Chlamydia trachomatis</i> ³
<i>Chlamydia pneumoniae</i> ³
<i>Mycoplasma hominis</i> ³
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ³
Види, які можуть набувати резистентності
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ³
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹ (2)

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Acinetobacter baumannii*²

Burkholderia cepacia^{1,2}

Campylobacter spp.^{1,2}

*Citrobacter freundii*¹

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae*¹

*Escherichia coli*¹

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae*¹

*Morganella morganii*¹

*Neisseria gonorrhoeae*¹

*Proteus mirabilis*¹

*Proteus vulgaris*¹

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa*¹

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens*¹

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

¹ Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями.

² Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн ЄС.

³ Природна середня чутливість у разі 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 із обмеженими даними, отриманими в людей. Лікування тривалістю 2 місяці пероральною формою ципрофлоксацину у дозі 500 мг 2 рази на добу вважається ефективним для попередження інфікування сибірською виразкою у дорослих. Лікар повинен звернутися до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

(2) Метицилін-резистентний *Staphylococcus 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.

Доклінічні дані з безпеки.

Дані доклінічних досліджень токсичності одноразової дози, токсичності повторюваних доз, канцерогенного потенціалу або репродуктивної токсичності не свідчать про особливу небезпеку для людей.

Фармакокінетика.

Абсорбція

При внутрішньовенній інфузії ципрофлоксацину середня максимальна концентрація досягається наприкінці інфузії. При внутрішньовенному застосуванні фармакокінетика ципрофлоксацину носить лінійний характер в інтервалі доз до 400 мг.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 3

При порівнянні параметрів фармакокінетики при внутрішньовенному застосуванні 2 рази та 3 рази на добу не було виявлено акумуляції ципрофлоксацину або його метаболітів.

Внутрішньовенна інфузія 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин, характеризувалася загальною площею під кривою концентрація/час (AUC), еквівалентною такій після пероральної дози ципрофлоксацину 500 мг кожні 12 годин.

Розподіл

Відсоток зв'язування ципрофлоксацину з білками крові незначний (20–30 %). Ципрофлоксацин знаходиться у плазмі крові переважно в неіонізованій формі і має значний об'єм розподілу у стані стійкої рівноваги, який становить 2–3 л/кг маси тіла; досягає високих концентрацій у різних тканинах, наприклад у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах та в тканинах сечостатевого органу (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

Метаболізм

Були зафіксовані низькі концентрації таких чотирьох метаболітів: дезетиленипрофлоксацину (M₁), сульфоципрофлоксацину (M₂), оксоципрофлоксацину (M₃) та форміліпрофлоксацину (M₄). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж вихідна сполука. Відомо, що ципрофлоксацин є помірним інгібітором ізоферментів CYP 450 1A2.

Виведення

Ципрофлоксацин виводиться здебільшого у незміненому вигляді нирками і менше – через кишківник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб з нормальною нирковою функцією – приблизно 4–7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при внутрішньовенному застосуванні		
Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболіти (M ₁ –M ₄)	9,5	2,6

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

Ненирковий кліренс ципрофлоксацину пояснюється, в 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.

У ході досліджень з участю дітей віком від 1 року 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.

У 10 дітей з тяжким сепсисом віком до 1 року показник C_{max} становив 6,1 мг/л (діапазон 4,6–8,3 мг/л) після 1-годинної внутрішньовенної інфузії у дозі 10 мг/кг. Цей показник становив 7,2 мг/л (діапазон 4,7–11,8 мг/л) у дітей віком від 1 до 5 років. Значення AUC становили 17,4 мг*год/л (діапазон 11,8–32,0 мг*год/л) і 16,5 мг*год/л (діапазон 11–23,8 мг*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться у межах норми, яка була зафіксована у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4–5 годин, а біодоступність суспензії для перорального застосування – в діапазоні від 50 % до 80 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

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

Дорослі

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

 4

- загострення хронічного обструктивного захворювання легень (при загостренні хронічного обструктивного захворювання легень ципрофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використання інших антибактеріальних засобів, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій);
- бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
- негоспітальна пневмонія.

- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.

- Інфекції сечового тракту:
 - неускладнений гострий цистит.

При неускладненому гострому циститі ципрофлоксацин слід застосовувати лише тоді, коли вважається недоцільним використовувати інші антибактеріальні засоби, які зазвичай рекомендуються для лікування цих інфекцій;

- гострий пієлонефрит;
- ускладнені інфекції сечового тракту;
- бактеріальний простатит.
- Інфекційні ураження статеві системи:
 - - гонококовий уретрит і цервіцит, спричинений чутливими штамми *Neisseria gonorrhoeae*;
 - - орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*;
 - - запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.
- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад діарея мандрівників).
- Інтраабдомінальні інфекції.
- Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
- Інфекції кісток та суглобів.
- Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).

Ципрофлоксацин можна застосовувати при введенні пацієнтів із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією.

Діти та підлітки

- Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі, спричинені синьогнійною паличкою (*Pseudomonas aeruginosa*)
- 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 та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

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

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до іншого компонента лікарського засобу, а також до інших фторхінолонів.

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

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 IA і III класу, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Формування хелатного комплексу

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

[Підпис] 5

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину (перорально) та лікарських засобів, що містять багатовалентні катіони, мінеральних добавок (наприклад кальцію, магнію, алюмінію, заліза), фосфатів зв'язуючих полімерів (наприклад севеламеру), сульфатів 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, у т. ч. молочні продукти

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

Пробенецид

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

Метоклопрамід

Метоклопрамід пришвидшує всмоктування ципрофлоксацину, 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»). 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 – в 10 разів, діапазон – 6–24 рази). Підвищена концентрація тизанідину в сироватці крові пов'язана з посиленням гіпотензивним та седативним ефектом..

Метотрексат

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призвести до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові та збільшення імовірності побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне застосування не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін

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

Інші похідні ксантину

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

Фенітоїн

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

Антагоністи вітаміну К

При одночасному застосуванні ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К може посилюватися їх антикоагулянтна дія. Повідомлялося про підвищення активності оральних 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 і одразу після одночасного застосування ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону, флуїдніону).

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Handwritten signature and date 13.07.16

Ропінірол

У клінічних дослідженнях було встановлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, інгібітором ізоферменту 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 одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Клозапін

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

Лідокаїн

Повідомлялося, що супутнє застосування ципрофлоксацину, помірного інгібітору ізоферментів CYP450 1A2, і лікарських засобів, що містять лідокаїн, знижує кліренс внутрішньовенного лідокаїну на 22 %. Незважаючи на нормальну переносимість лікування лідокаїном, при одночасному застосуванні можлива взаємодія з ципрофлоксацином, що асоціюється з побічними реакціями.

Силденафіл

C_{max} і AUC силденафілу зросли приблизно у 2 рази у здорових добровольців після прийому 50 мг силденафілу перорально одночасно з 500 мг ципрофлоксацину. Тому слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні ципрофлоксацину із силденафілом враховуючи співвідношення ризик/користь.

Дулоксетин

У клінічних дослідженнях було встановлено, що одночасне застосування дулоксетину із потужними інгібіторами ізоферменту CYP450 1A2, такими як флуоксамін, 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»).

Циклоспорин

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

Агомелатин

У клінічних дослідженнях було встановлено, що флуоксамін, як сильний інгібітор ізоферменту CYP450 1A2, помітно пригнічує метаболізм агомелатину, що призводить до 60-разового збільшення впливу агомелатину. Хоча немає доступних клінічних даних щодо можливої взаємодії з ципрофлоксацином, помірним інгібітором CYP450 1A2, подібні ефекти можна очікувати при одночасному застосуванні (див. розділ «Особливості застосування. Цитохром P450»).

Золпідем

Ципрофлоксацин може збільшити рівень золпідему в крові, тому одночасне застосування не рекомендується.

Особливості застосування.

Слід уникати застосування ципрофлоксацину пацієнтам, які раніше мали серйозні побічні реакції при застосуванні препаратів, що містять хінолон або фторхінолон (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 таких 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 статевої системи

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



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

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 покращання, 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 локальну 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 про ефективність ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

При виборі препарату слід взяти до уваги інформацію про резистентність до ципрофлоксацину відповідних мікроорганізмів у країнах, які були відвідані пацієнтом.

Інфекції кісток та суглобів

Ципрофлоксацин слід застосовувати 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 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. Зростання кількості випадків артропатій, пов'язаних з 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 навколишніми тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі

У клінічні випробування 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 користі-ризiku, 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 випробувань, а клінічний досвід – обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з особливою обережністю.

Підвищена чутливість

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

узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

8

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

Скелетно-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожиль/розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Попри це, в рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекцій, а саме – у разі неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт та розрив сухожиль

При застосуванні ципрофлоксацину може виникнути тендиніт, запалення або розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді двобічний, які найімовірніші у перші 48 годин лікування, але можливі навіть протягом декількох місяців після відміни препарату. Ризик тендиніту та розриву сухожиль підвищений у пацієнтів літнього віку, пацієнтів із порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантованими органами та пацієнтів, які одночасно приймають кортикостероїди (див. розділ «Побічні реакції»). Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів та ципрофлоксацину.

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

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

Аневризма та розшарування аорти, регургітація/недостатність серцевого клапана

Епідеміологічні дослідження виявили підвищений ризик розвитку аневризми та розшарування аорти, а також регургітації аортального та мітрального клапанів після прийому фторхінолонів, особливо у людей похилого віку.

Отже, фторхінолони слід застосовувати лише після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик та після розгляду інших терапевтичних варіантів лікування пацієнтам, які мають сімейний анамнез, обтяжений аневризмою аорти чи вродженою вадою серцевих клапанів, пацієнтам із раніше діагнованими аневризмою аорти та/або розшаруванням аорти, пацієнтам із захворюванням серцевого клапана, а також за наявності інших факторів ризику:

- фактори ризику розвитку як аневризми аорти та/або розшарування аорти, так і регургітації/недостатності серцевого клапана: порушення з боку сполучної тканини, такі як синдром Марфана або синдром Елерса — Данлоса, синдром Тернера, хвороба Бехчета, гіпертензія, ревматоїдний артрит;
- фактори ризику розвитку аневризми та розшарування аорти: судинні розлади, такі як артеріїт Такаюсу або гігантоклітинний артеріїт, атеросклероз, синдром Шегрена;
- фактори ризику розвитку регургітації/недостатності серцевого клапана: інфекційний ендокардит.

Ризик аневризми і розшарування аорти та їх розриву підвищений також у пацієнтів, які одночасно отримують системні кортикостероїди.

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

Також слід рекомендувати пацієнтам негайно звертатися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття, розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

Порушення зору

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

Фоточутливість

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

Центральна нервова система (ЦНС)

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 9

Хінолони спричиняють судом або знижують поріг судомної готовності. Повідомлялося про випадки епілепсії. Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до судом або епілептичного статусу. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»). Навіть після першого прийому ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У таких випадках прийом ципрофлоксацину слід припинити та вжити заходів, необхідних у даній клінічній ситуації.

Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно необоротні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від віку та наявності факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (кілька місяців або років) інвалідизуючих та 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.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які отримували хіноліни та фторхіноліни, включаючи ципрофлоксацин, спостерігалися випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводили до парестезії, 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 відомими факторами ризику подовження інтервалу QT, зокрема:

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

Пацієнти літнього віку та жінки можуть виявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують інтервал QT. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, у цих групах хворих (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування» і «Побічні реакції»).

Дисглікемія

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

Шлунково-кишковий тракт

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

Нирки та сечовидільна система

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

Порушення функції нирок

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

 10

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

Гепатобіліарна система

При прийомі ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності з загрозою для життя пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи будь-яких ознак і симптомів захворювання печінки (таких як анорексія, жовтяниця, темна сеча, свербіж або напруженість передньої черевної стінки), лікування слід припинити.

Дефіцит глюкозо-6-фосфат дегідрогенази

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

Резистентність

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

Цитохром P450

Ципрофлоксацин помірно пригнічує CYP450 1A2 і тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад теофіліну, метилксантинів, кофеїну, дулоксетину, клоzapіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину, агомелатіну). Одночасне призначення ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Отже, за пацієнтами, які приймають ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium tuberculosis* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибно-негативних результатів аналізу посіву у пацієнтів, які приймають ципрофлоксацин.

Реакції у місці введення

При внутрішньовенному застосуванні ципрофлоксацину відзначалися місцеві реакції, що трапляються частіше, якщо тривалість інфузії становить 30 хв або менше. Це можуть бути місцеві шкірні реакції, що швидко минають після завершення інфузії. Подальше внутрішньовенне застосування не протипоказане, якщо тільки реакції не повторюються чи не посилюються.

Особливі застереження щодо неактивних інгредієнтів

Концентрат для розчину для інфузій містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію/ дозу, тобто практично вільний від натрію.

1 мл розчину для внутрішньовенної інфузії містить 0,1571 ммоль (або 3,61 мг) натрію. Тому, якщо пацієнт дотримується дієти зі зниженим вмістом натрію (пацієнти з застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом), слід брати до уваги додаткове сольове навантаження.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування ципрофлоксацину вагітним демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Не можна виключити імовірність того, що препарат може бути шкідливим для суглобових хрящів новонароджених/плода. Тому у період вагітності задля перестороги краще уникати прийому ципрофлоксацину.

Період годування груддю.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

 11

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 іншими механізмами через реакції з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»). Тому здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами може бути порушена.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування встановлюють індивідуально залежно від локалізації та тяжкості перебігу інфекції, від чутливості збудника, функції нирок у пацієнта, а для дітей та підлітків – залежно від маси тіла.

Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічної та бактеріологічної картини.

Після початку лікування за допомогою внутрішньовенного введення, якщо лікар вважає це можливим – пацієнт повинен перейти на пероральне лікування (таблетки).

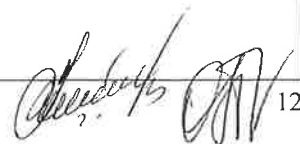
Лікування інфекцій, спричинених деякими бактеріями (наприклад *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* або *Staphylococci*) може потребувати введення більш високих доз ципрофлоксацину та поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами.

Лікування деяких інфекцій (наприклад, запальних захворювань органів таза, інтраабдомінальних інфекцій, інфекцій у хворих на нейтропенію та інфекцій кісток і суглобів) може потребувати поєднання з іншими відповідними антибактеріальними засобами залежно від збудника.

Дорослі

Показання		Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехід на яке слід провести якнайшвидше)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	400 мг 3 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців
Інфекції сечовивідних шляхів	Неускладнений гострий цистит Складні інфекції сечовивідних шляхів та гострий пієлонефрит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 21 днів; лікування може тривати більше 21 дня у разі особливих обставин (наприклад при абсцесі)
	Бактеріальний простатит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів (загострення)
Інфекції статевих шляхів	Орхіепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Мінімум 14 днів
Інфекції шлунково-кишкового тракту та інтраабдомінальні інфекції	Діарея, спричинена бактеріальними патогенами, включаючи штами <i>Shigella spp</i> , окрім <i>Shigella dysenteriae</i> I типу та емпіричне	400 мг 2 рази на добу	1 день

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



	лікування тяжкої форми «діареї мандрівника»		
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> I типу	400 мг 2 рази на добу	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	400 мг 2 рази на добу	3 дні
	Черевний тиф	400 мг 2 рази на добу	7 днів
	Інтраабдомінальні інфекції, спричинені грамнегативними бактеріями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 5 до 14 днів
Інфекції шкіри та м'яких тканин		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	від 7 до 14 днів
Інфекції кісток та суглобів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Максимум 3 місяці
Пацієнти із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин слід приймати у поєднанні з іншими відповідними антибактеріальними засобами згідно офіційних рекомендацій		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Лікування проводити впродовж усього періоду нейтропенії
Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування). Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати введення препарату		400 мг 2 рази на добу	60 днів з дня підтвердження контакту з носієм <i>Bacillus anthracis</i>

Діти та підлітки

Показання	Денна доза в мг	Загальна тривалість лікування (з урахуванням перорального лікування, перехід на яке слід провести якнайшвидше)
Бронхо-легеневі інфекції при муковісцидозі	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 14 днів
Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий пієлонефрит	Від 6 мг/кг маси тіла 3 рази на добу до 10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	Від 10 до 21 днів
Легенева форма сибірської виразки радикальне лікування. Після підозрюваного або підтвердженого контакту слід якомога швидше розпочати застосування препарату.	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу, максимум 400 мг на дозу	60 днів з дня підтвердження контакту з носієм <i>Bacillus anthracis</i>
Інші тяжкі форми інфекцій	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу, максимум 400 мг на добу	Відповідно до типу інфекцій

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного доосьє

[Підпис] 13

Дозування для пацієнтів літнього віку

Пацієнтам літнього віку слід призначати більш низькі дози ципрофлоксацину, залежно від тяжкості захворювання і кліренсу креатиніну.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дорослих

Порушення функції нирок

Кліренс креатиніну [мл/хв/1,73 м²]	Сироватковий креатинін [μмоль/л]	Внутрішньовенна доза [мг]
> 60	< 124	Див. звичайне дозування.
30–60	124–168	200–400 мг кожні 12 годин
< 30	> 169	200–400 мг кожні 24 години
Пацієнти на гемодіалізі	> 169	200–400 мг кожні 24 години (після діалізу)
Пацієнти на перитонеальному діалізі	> 169	200–400 мг кожні 24 години

Порушення функції печінки.

Коригування дози не потрібне.

Режим дозування при порушеннях функції нирок або печінки у дітей не вивчали.

Спосіб введення

Препарат слід візуально перевірити перед застосуванням. Розчин не слід застосовувати, якщо є ознаки помутніння.

Ципрофлоксацин вводити шляхом внутрішньовенної інфузії. Для дітей тривалість інфузії становить 60 хвилин.

Для дорослих пацієнтів тривалість інфузії становить 60 хвилин для препарату Ципринол, розчин для інфузій, що містить 400 мг ципрофлоксацину (200 мл), та 30 хвилин для препарату Ципринол, розчин для інфузій, що містить 200 мг ципрофлоксацину (100 мл). Проведення повільної інфузії у велику вену дозволить мінімізувати відчуття дискомфорту у пацієнта зменшити ризик венозного подразнення.

Концентрат слід розбавляти у відповідному розчині для інфузій перед застосуванням. Розчин для інфузій вводити або окремо, або після змішування з іншими сумісними інфузійними розчинами. Найменший об'єм становить 50 мл.

Діти.

Ципрофлоксацин не рекомендується застосовувати дітям для лікування інших інфекційних захворювань, окрім зазначених у розділі «Показання».

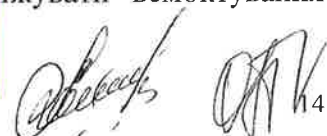
Передозування.

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

Симптоми передозування включали запаморочення, тремор, головний біль, втому, судоми, галюцинації, сплутаність свідомості, абдомінальний дискомфорт, ниркову та печінкову недостатність, а також кристалурию та гематурию. Повідомлялося також про оборотну ниркову токсичність.

Окрім звичайних невідкладних заходів, що проводяться при передозуванні, рекомендовано контроль функції нирок, зокрема визначення рН сечі і у разі 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.

узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



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

У випадку передозування необхідно провести симптоматичне лікування. Необхідно контролювати показники ЕКГ, оскільки інтервал QT може збільшитися.

Побічні реакції.

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

Дані про побічні реакції на ципрофлоксацин, отримані у ході клінічних досліджень та постмаркетингового спостереження (пероральний, парентеральний та послідовний способи застосування), наведено нижче.

При аналізі частоти виникнення беруться до уваги дані перорального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

Системи і органи	Часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$)	Рідко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$)	Дуже рідко ($\leq 1/10000$)	Частота невідома (неможливо оцінити, виходячи з наявних даних)
Інфекції та інвазії		Грибкові суперінфекції			
З боку крові 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 ендокринної системи					Синдром порушення секреції антидіуретичного гормону (СПСАДГ)
Порушення обміну речовин та харчування		Анорексія	Гіперглікемія, гіпоглікемія ¹		Гіпоглікемічна кома ¹
Психічні розлади		Психомоторна збудливість/тривожність	Сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) ¹ , галюцинації	Психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) ¹	Манія, гіпоманія

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Підписи]

З боку нервової системи*		Головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку	Парестезії та дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус) ¹ , вертиго	Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія та псевдопухлини мозку	Периферична нейропатія та полінейропатія ¹
З боку органів зору*			Порушення зору (диплопія)	Порушення сприйняття кольорів	
З боку органів слуху та лабіринту*			Дзвін у вухах, втрата слуху/ порушення слуху		
З боку серця			Тахікардія		Шлуночкова аритмія та піруетна тахікардія (<i>torsades de pointes</i>) (визначали переважно у пацієнтів із факторами ризику щодо подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT ²
З боку судин			Вазодилатація, артеріальна гіпотензія, синкопальний стан	Васкуліт	
З боку органів дихання, торакальні та медіастинальні розлади			Диспное (включаючи астматичні стани)		
З боку шлунково-кишкового тракту	Нудота, діарея	Блювання, біль у ділянці шлунка та по ходу кишечника, абдомінальний біль, диспепсія, метеоризм	Антибіотико-асоційований коліт (дуже рідко можливий летальний наслідок) ¹	Панкреатит	
З боку гепатобіліарної системи		Підвищення рівнів трансаміназ та білірубину	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит	Некроз печінки (що дуже рідко прогресує до печінкової недостатності, що загрожує життю) ¹	
З боку шкіри та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, кропив'янка	Реакції фоточутливості ¹	Петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса — Джонсона (що загрожує життю), токсичний епідермальний некроліз (що загрожує життю)	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), медикаментозна реакція у вигляді еозинофілії та системних проявів (DRESS-синдром)

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини		М'язово-скелетний біль (наприклад біль у кінцівках, поперековий ділянці, грудній клітині), артралгії	Міалгія, артрит, підвищення м'язового тонусу і судом м'язів	М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (переважно ахіллових) ¹ , загострення симптомів міастенії гравіс ¹	
З боку нирок та сечовидільної системи		Порушення функції нирок	Ниркова недостатність, гематурія, кристалурія ¹ , тубулоінтерстиціальний нефрит		
Розлади загального стану та реакції у місці введення*	Реакції чутливості у місці введення	Астенія, гарячка	Набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз)		
Лабораторні показники		Підвищення активності лужної фосфатази крові	Підвищення активності амілази	Підвищення активності ліпази	Збільшення рівня МНВ (у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К)

*Повідомлялось про деякі випадки дуже рідкісних тривалих (кілька місяців або років), інвалідизуючих і потенційно необоротних серйозних побічних реакцій, що впливають на різні системи органів (у тому числі такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, невропатії, пов'язані з парестезією, депресія, втома, порушення пам'яті, порушення сну, порушення слуху, порушення зору, смаку та запаху), пов'язаних із застосуванням хінолонів і фторхінолонів, незалежно від наявності факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

¹Див. розділ «Особливості застосування».

²Див. розділи «Особливості застосування» і «Передозування».

Нижчезазначені небажані явища мають вищу категорію частоти у підгрупах пацієнтів, які отримували внутрішньовенне або ступінчасте (перехід від внутрішньовенного до перорального) лікування:

Часто	Блювання, минуле підвищення трансаміназ, висипання
Нечасто	Тромбоцитопенія, тромбоцитемія, сплутаність свідомості і дезорієнтація, галюцинації, парестезія і дизестезія, судоми, запаморочення, порушення зору, слуху, тахікардія, вазодилатація, гіпотонія, мінуща печінкова недостатність, холестатична жовтяниця, ниркова недостатність, набряк
Рідко	Панцитопенія, пригнічення діяльності кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, порушення органів нюху, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожиль

Застосування дітям

Частоту випадків артропатії, зазначену вище, одержано у ході досліджень з участю дорослих пацієнтів. У дітей артропатія спостерігається частіше (див. розділ «Особливості застосування»).

Звітування про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла. Для лікарського засобу не потрібні спеціальні температурні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених нижче.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Циринол, концентрат для розчину для інфузій сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, розчином Гартмана (лактат Рінгера), 5 % і 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози та 5 % розчином глюкози з 0,225 % NaCl чи 0,45 % NaCl.

Якщо сумісність з іншими інфузійними розчинами/препаратами не підтверджена, інфузійний розчин ципрофлоксацину слід вводити окремо. Видимими ознаками несумісності є випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину.

Несумісність проявляється при застосуванні з усіма інфузійними розчинами/препаратами, що фізично або хімічно нестабільні при рН розчинів від 3 до 4 (наприклад пеніциліни, розчини гепарину), особливо у поєднанні з розчинами, рН яких був доведений до лужного (рН розчинів ципрофлоксацину: 3,9-4,5).

Упаковка.

По 10 мл (100 мг) в ампулі; по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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

Дата останнього перегляду.



Лист узгоджено

22.02.2021 р.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

