

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
07.11.2018 № 2032
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0678/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
16.05.2022 № 814

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

Ципринол®
(Ciprinol®)

Склад:

діюча речовина: ципрофлоксацин;

1 мл розчину містить 2 мг ципрофлоксацину у вигляді лактату;

допоміжні речовини: натрію лактат, натрію хлорид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий розчин жовтуватого-зеленуватого кольору, практично без механічних включень.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Група фторхінолонів. АТХ J01M A02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

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

Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємозв'язки

Ефективність головним чином залежить від співвідношення між максимальною концентрацією в сироватці крові (C_{max}) та мінімальною інгібіторною концентрацією (МІК) ципрофлоксацину для бактеріального патогену та від значення площі під кривою (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 ципрофлоксацином та іншими фторхінолонами, що є наслідком вище вказаного, буває різною. Поодинокі мутації зазвичай не призводять до клінічної резистентності, однак множинні мутації зазвичай спричиняють клінічну резистентність до кількох або всіх представників класу фторхінолонів.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

1

Такі механізми резистентності як непроникність та/або ефлюксийний насос можуть спричиняти різний вплив на чутливість до фторхінолонів, що залежить від фізіохімічних властивостей різних представників вказаного класу та спорідненості транспортних систем для кожної діючої речовини. Всі *in-vitro* механізми резистентності 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 *qnr*-геном.

Спектр антибактеріальної активності

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

Рекомендації EUCAST

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.

²Не 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 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> ²⁾
<i>Legionella spp.</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²⁾
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella spp.</i>
<i>Salmonella spp.</i> ²⁾
<i>Shigella spp.</i> ²⁾
<i>Vibrio spp.</i>
<i>Yersinia pestis</i>

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Анаеробні мікроорганізми

Mobiluncus

Інші мікроорганізми

*Chlamydia trachomatis*³⁾

*Chlamydia pneumoniae*³⁾

*Mycoplasma hominis*³⁾

*Mycoplasma pneumoniae*³⁾

Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності

Аеробні грампозитивні мікроорганізми

*Enterococcus faecalis*³⁾

Staphylococcus spp.^{2), 4)}

Аеробні грамнегативні мікроорганізми

*Acinetobacter baumannii*⁵⁾

Burkholderia cepacia^{2), 5)}

Campylobacter spp.^{2), 5)}

*Citrobacter freundii*²⁾

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae*²⁾

*Escherichia coli*²⁾

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae*²⁾

*Morganella morganii*²⁾

*Neisseria gonorrhoeae*²⁾

*Proteus mirabilis*²⁾

*Proteus vulgaris*²⁾

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa*²⁾

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens*²⁾

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⁾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 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.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє



- 2) Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями.
- 3) Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності.
- 4) Метицилінрезистентний *S. aureus* дуже часто одночасно резистентний і до фторхінолонів.
- Показник резистентності до метициліну серед усіх видів стафілококу становить приблизно 20-50 % і є зазвичай високим у госпітальних ізолятів.
- 5) Показник резистентності $\geq 50\%$ в одній або більше країн Європейського Союзу.

Фармакокінетика.

Абсорбція

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

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

Внутрішньовенна інфузія 200 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин, характеризувалася AUC, еквівалентною такій після пероральної дози ципрофлоксацину 250 мг кожні 12 годин.

Внутрішньовенна інфузія 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин, була біоеквівалентною щодо значення AUC до пероральної дози ципрофлоксацину 500 мг кожні 12 годин.

Значення C_{max} при внутрішньовенній інфузії 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 12 годин були подібні до пероральної дози ципрофлоксацину 750 мг кожні 12 годин.

Внутрішньовенна інфузія 400 мг ципрофлоксацину, яку здійснювали упродовж 60 хвилин кожні 8 годин, була еквівалентною щодо значення AUC до пероральної дози ципрофлоксацину 750 мг кожні 12 годин.

Розподіл

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

Біотрансформація

Були зафіксовані низькі концентрації таких 4 метаболітів: дезетиленипрофлоксацину (M_1), сульфоципрофлоксацину (M_2), оксоципрофлоксацину (M_3) та форміліпрофлоксацину (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 нирками і менше – через кишечник. Період напіввиведення з плазми крові в осіб з нормальною нирковою функцією – приблизно 4-7 годин.

Виведення ципрофлоксацину (% дози) при пероральному застосуванні.

Назва	Шляхи виведення	
	Із сечею	Із фекаліями
Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболіти (M_1 - M_4)	11,3	7,5

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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

Діти

Дані з фармакокінетики щодо дітей обмежені.

У процесі досліджень за 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.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Необхідно врахувати офіційні рекомендації з належного застосування антибактеріальних препаратів.

Дорослі.

- Інфекції нижніх дихальних шляхів, спричинені грамнегативними бактеріями:
 - загострення хронічного обструктивного захворювання легень*;
 - бронхо-легеневі інфекції при кістозному фіброзі або при бронхоектазах;
 - негоспітальна пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями*.
- Інфекції сечового тракту:
 - неускладнений гострий цистит*;
 - гострий пієлонефрит;
 - ускладнені інфекції сечового тракту;
 - бактеріальний простатит.
- Інфекції статевого тракту:
 - орхоепідидиміт, зокрема спричинений *Neisseria gonorrhoeae*;
 - запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені *Neisseria gonorrhoeae*.

При вищевказаних інфекціях статевого тракту, коли відомо або є підозри на *Neisseria gonorrhoeae* як на збудника, особливо важливо отримати локальну інформацію про резистентність до ципрофлоксацину і підтвердити чутливість на основі лабораторних аналізів.

- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, лікування діареї мандрівників).
 - Інтраабдомінальні інфекції.
 - Інфекції шкіри та м'яких тканин, спричинені грамнегативними бактеріями.
 - Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха.
 - Інфекції кісток та суглобів.
 - Легенева форма сибірської виразки (профілактика після контакту і радикальне лікування).
- Гарячка у пацієнтів із нейтропенією, спричинена бактеріальною інфекцією.

Діти та підлітки.

- 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 та підлітків, коли лікар вважає це необхідним.

Лікування повинен розпочинати лише лікар, який має досвід лікування вищезазначених інфекцій у дітей та підлітків (див. розділи «Фармакологічні властивості» та «Особливості застосування»).

*Тільки у разі якщо визнано неефективним або недоцільним застосування інших антибактеріальних засобів, які зазвичай призначають для лікування цієї інфекції.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-якого іншого компонента препарату, а також до інших фторхінолонів.
- Одночасне застосування ципрофлоксацину та тизанідину через клінічно значущі побічні ефекти (артеріальна гіпотензія, сонливість), пов'язані зі збільшенням концентрації тизанідину у плазмі крові (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 класу IA і III, трициклічні антидепресанти, макроліди, антипсихотики) (див. розділ «Особливості застосування»).

Пробенецид

Пробенецид впливає на ниркову секрецію ципрофлоксацину. Одночасне застосування пробенециду та ципрофлоксацину призводить до підвищення концентрації ципрофлоксацину у сироватці крові.

Вплив ципрофлоксацину на інші лікарські засоби

Тизанідин

Тизанідин не можна застосовувати одночасно з ципрофлоксацином (див. розділ «Протипоказання»). У процесі 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 застосуванні ципрофлоксацину можливе уповільнення тубулярного транспортування (нирковий метаболізм) метотрексату, що може призводити до підвищення концентрації метотрексату в плазмі крові. При цьому може збільшуватися ймовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне призначення не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Теофілін

Одночасне застосування ципрофлоксацину та теофіліну може призвести до небажаного підвищення концентрації теофіліну в сироватці крові, що зі свого боку може спричинити розвиток побічних реакцій. У поодиноких випадках такі побічні реакції можуть загрожувати життю або мати летальний наслідок. Тому при одночасному застосуванні ципрофлоксацину та теофіліну слід контролювати концентрацію теофіліну в сироватці крові та при необхідності знижувати його дозу (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші похідні ксантину

Після одночасного застосування ципрофлоксацину та кофеїну або пентоксифіліну (окспентифіліну) повідомлялося про підвищення концентрацій похідних цих ксантинів у сироватці крові.

Фенітоїн

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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. 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 застосування ципрофлоксацину та антагоністів вітаміну К (наприклад, варфарину, аценокумаролу, фенпрокумону або флуїндіону).

Дулоксетин

У процесі 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

У процесі клінічних досліджень було виявлено, що одночасне застосування ропініролу з ципрофлоксацином, інгібітором ізоензиму CYP450 1A2 помірної дії, призводить до підвищення C_{max} і AUC ропініролу на 60 % та 84 % відповідно. Моніторинг побічних ефектів ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн

Було показано, що у здорових добровольців 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. Рекомендується здійснювати клінічний нагляд та відповідну корекцію дози клозапіну під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Силденафіл

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

Агомелатин

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Золпідем

Одночасне введення ципрофлоксацину може збільшити рівень золпідему в крові, тому одночасне застосування цих препаратів 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 цих пацієнтів ципрофлоксацином слід починати лише за відсутності альтернативних варіантів лікування та після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик (див. розділ «Протипоказання»).

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

Ципрофлоксацин не слід 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 статеві системи

Орхоепідидиміт та запальні хвороби органів таза можуть бути спричинені фторхінолон-резистентними *Neisseria gonorrhoeae*.

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 виключена наявність резистентних до ципрофлоксацину штамів *Neisseria gonorrhoeae*.

Якщо через 3 дні не настає клінічне покращення, терапію слід переглянути.

Інфекції сечового тракту

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

Інтраабдомінальні інфекції

Дані щодо ефективності ципрофлоксацину при лікуванні постопераційних інтраабдомінальних інфекцій обмежені.

Діарея мандрівників

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

Інфекції кісток та суглобів

Ципрофлоксацин слід застосовувати у 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

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.

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

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 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 процесі клінічних досліджень, а клінічний досвід – обмежений. Отже, до лікування пацієнтів із такими інфекціями рекомендується підходити з обережністю.

Підвищена чутливість

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.

Скелетно-м'язова система

Загалом ципрофлоксацин не можна застосовувати пацієнтам із захворюваннями сухожил'я/розладами, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Однак у рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та оцінки співвідношення користь/ризик цим пацієнтам можна призначати ципрофлоксацин для лікування окремих тяжких інфекційних процесів: у випадку неефективності стандартної терапії або бактеріальної резистентності, коли результати мікробіологічних досліджень виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт і розрив сухожилля

Тендиніт та розрив сухожилля (особливо, але не обмежуючись ахілловим сухожиллям), іноді двобічний, можуть виникати вже в перші 48 годин лікування хінолонами та фторхінолонами, також вони можуть виникати навіть протягом кількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля підвищується у пацієнтів старшого віку, хворих з нирковою недостатністю, пацієнтів із трансплантацією твердих органів та тих, хто одночасно отримує кортикостероїди.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючі набряки, запалення) лікування ципрофлоксацином слід припинити та розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку слід належним чином лікувати (наприклад, іммобілізація) у стані спокою. Кортикостероїди не слід застосовувати, якщо спостерігаються ознаки тендинопатії.

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 літнього 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;



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є



- 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 пацієнти повинні негайно звернутися за медичною допомогою у разі гострої задишки, нового нападу серцебиття, розвитку набряку живота або нижніх кінцівок.

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

Порушення зору

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

Фоточутливість

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

Центральна нервова система (ЦНС)

Відомо, що ципрофлоксацин, як і інші хінолони, може спричиняти судоми або знижувати поріг судомної готовності. Повідомляли про випадки розвитку епілептичного статусу. Ципрофлоксацин слід з обережністю застосовувати пацієнтам із розладами 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.

У пацієнтів, які застосовували ципрофлоксацин, зафіксовано випадки полінейропатії (на основі неврологічних симптомів, таких як біль, печіння, сенсорні розлади або м'язова слабкість, окремо або в комбінації). Застосування ципрофлоксацину слід припинити пацієнтам, які мають симптоми нейропатії, зокрема біль, печіння, відчуття пощипування, заніміння та/або слабкість, з метою попередження розвитку необоротних станів (див. розділ «Побічні реакції»).

Тривалі, інвалідизуючі та потенційно незворотні серйозні побічні реакції

У пацієнтів, які отримували хінолони та фторхінолони, незалежно від їх віку та вже існуючих факторів ризику, були зареєстровані дуже рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних побічних реакцій, що виникають з боку різних, іноді множинних, систем організму (опорно-рухового апарату, нервової системи, психіки та органів чуття). Прийом ципрофлоксацину слід негайно припинити при появі перших ознак або симптомів будь-якої серйозної побічної реакції, а також звернутися до лікаря, який призначив лікарський засіб.

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які застосовували хінолони та фторхінолони, включаючи ципрофлоксацин, зафіксовано випадки сенсорної або сенсомоторної полінейропатії, що призводила до виникнення парестезії, гіпоестезії, дизестезії або слабкості. Пацієнти, які застосовують ципрофлоксацин, повинні інформувати свого лікаря перед продовженням лікування, якщо з'являються такі симптоми невропатії, як біль, печіння, поколювання, оніміння та/або слабкість, щоб запобігти розвитку потенційно незворотного стану (див. розділ «Побічні реакції»).

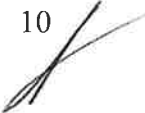
Серцеві розлади

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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

10



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

Жінки та пацієнти літнього віку можуть проявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують QTc. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, цим групам хворих (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози», «Передозування», «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»), зазвичай у пацієнтів із діабетом, які одночасно отримували пероральний гіпоглікемічний засіб (наприклад, глібенкламід) або інсулін. Зафіксовано випадки гіпоглікемічної коми. Хворим на цукровий діабет рекомендується ретельний контроль рівня глюкози в 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 (такого, що загрожує життю 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, у пацієнтів із порушеннями функції нирок необхідно проводити корекцію дози згідно із зазначеним у розділі «Спосіб застосування та дози», щоб уникнути підвищення частоти побічних реакцій, спричинених накопиченням ципрофлоксацину.

Гепатобіліарна система

При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожує життю пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»). У випадку 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-фосфатдегідрогенази

При застосуванні 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



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Ципрофлоксацин пригнічує CYP1A2, тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно застосованих речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад, теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину, агломелатіну). Одночасне застосування ципрофлоксацину і тизанідину протипоказане. Отже, за пацієнтами, які застосовують ці речовини одночасно з ципрофлоксацином, слід уважно спостерігати щодо можливого виникнення клінічних ознак передозування. Також може виникнути необхідність у визначенні сироваткових концентрацій (наприклад, теофіліну) (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Метотрексат

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлоксацин *in vitro* може впливати на результати посіву на *Mycobacterium tuberculosis* шляхом пригнічення росту культури мікобактерій, що може призвести до хибнонегативних 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 хвилин або менше. Вони можуть проявлятися у вигляді місцевих шкірних реакцій, що швидко минають після завершення інфузії. Подальше внутрішньовенне застосування не протипоказане, якщо тільки реакції не повторюються або не погіршуються.

Під час лікування пацієнти не повинні вживати алкоголь.

Особливі попередження щодо неактивних компонентів

1 мл ципрофлоксацину, розчину для інфузій, містить 0,1571 ммоль (або 3,61 мг) натрію. Пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію (пацієнти із застійною серцевою недостатністю, нирковою недостатністю, нефротичним синдромом) слід бути уважним при прийомі препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

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

Період годування груддю

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

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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

Сумісність з іншими розчинами.

Інфузійний розчин ципрофлоксацину сумісний з 0,9 % розчином натрію хлориду, розчином Рінгера, лактатним розчином Рінгера, 5 % і 10 % розчином глюкози, 10 % розчином фруктози, а також 5 % розчином глюкози з 0,225 % NaCl або 0,45 % NaCl. Розчин, одержаний після змішування ципрофлоксацину із сумісними інфузійними розчинами, слід використати найближчим часом через можливість контамінації мікроорганізмами, а також чутливості препарату до світла (тому флакон слід виймати з коробки тільки перед застосуванням). При зберіганні в умовах потрапляння сонячного освітлення гарантована стабільність розчину – 3 дні.

Якщо сумісність з іншим інфузійним препаратом не підтверджена, інфузійний розчин ципрофлоксацину слід вводити окремо. Видимими ознаками несумісності є випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину.

При зберіганні інфузійного розчину ципрофлоксацину при низьких температурах може утворюватися осад, який розчиняється при кімнатній температурі. Тому не рекомендується зберігати інфузійний розчин у холодильнику.

У тяжких випадках або якщо пацієнт не може приймати таблетки (наприклад, пацієнт з ентеральним харчуванням), рекомендується почати терапію внутрішньовенним ципрофлоксацином, поки не вдасться перейти на пероральне застосування.

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

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

Дорослі

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інфекції нижніх дихальних шляхів		Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	7-14 днів
Інфекції верхніх дихальних шляхів	Загострення хронічного синуситу	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	7-14 днів
	Хронічний гнійний отит середнього вуха	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	7-14 днів
	Тяжкий перебіг отиту зовнішнього вуха	400 мг 3 рази на добу	Від 28 днів до 3 місяців



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Показання		Добова доза, мг	Загальна тривалість (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлосацину)
Інфекції сечового тракту (див. розділ «Особливості застосування»)	Ускладнені інфекції сечового тракту та гострий пієлонефрит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 7 до 21 дня, при деяких особливих клінічних випадках (таких як абсцеси) лікування можна продовжувати понад 21 день
	Простатит	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Від 2 до 4 тижнів (гострий)
Інфекції статевих органів	Орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази 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 емпіричне лікування тяжкої діареї мандрівників	Від 400 мг 2 рази на добу	1 день
	Діарея, спричинена <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	Від 400 мг 2 рази на добу	5 днів
	Діарея, спричинена <i>Vibrio cholerae</i>	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	3 дні
	Тифоїдна пропасниця	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 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	Максимально 3 місяці

[Handwritten signature]

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

[Handwritten signature]

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлосацину)
Пацієнти із нейтропенією, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією. Ципрофлосацин слід застосовувати одночасно з відповідними антибактеріальними препаратами згідно з офіційними рекомендаціями	Від 400 мг 2 рази на добу до 400 мг 3 рази на добу	Терапію слід продовжувати протягом усього періоду нейтропенії
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки в осіб, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це клінічно необхідно. Застосування препарату слід розпочинати якомога швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту.	Від 400 мг 2 рази на добу	60 днів з дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>

Діти та підлітки.

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлосацину)
Кістозний фіброз	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу при максимальній разовій дозі 400 мг	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 при максимальній разовій дозі 400 мг	Від 10 до 21 дня
Профілактика після контакту і лікування легеневої форми сибірської виразки у пацієнтів, які можуть отримувати лікування пероральним шляхом, якщо це є клінічно необхідним. Застосування препарату слід розпочинати якомога швидше після підозрюваного або підтвердженого контакту	Від 10 мг/кг маси тіла 2 рази на добу до 15 мг/кг маси тіла 2 рази на добу при максимальній разовій дозі 400 мг	60 днів із дня підтвердженого контакту з <i>Bacillus anthracis</i>



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

Показання	Добова доза, мг	Загальна тривалість (може включати початкове парентеральне застосування ципрофлоксацину)
Інші тяжкі інфекції	10 мг/кг маси тіла 3 рази на добу при максимальній разовій дозі 400 мг	Відповідно до типу інфекцій

Пацієнти літнього віку

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

Ниркова та печінкова недостатність

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

Кліренс креатиніну, мл/хв/1,73 м ²	Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	Доза для перорального прийому, 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

У пацієнтів із печінковою недостатністю немає потреби у зміні дозування ципрофлоксацину. Досліджень щодо дозування ципрофлоксацину для дітей із порушеною нирковою та/або печінковою функціями не проводили.

Спосіб введення

Розчин ципрофлоксацину для інфузії слід візуально перевірити перед застосуванням. Розчин не слід застосовувати, якщо є ознаки помутніння.

Ципрофлоксацин слід вводити внутрішньовенною інфузією. Для дітей тривалість інфузії становить 60 хвилин.

У дорослих пацієнтів час інфузії становить 60 хвилин для 400 мг розчину ципрофлоксацину для інфузії та 30 хвилин – для 200 мг розчину ципрофлоксацину для інфузії. Повільна інфузія у велику вену мінімізує дискомфорт пацієнта і зменшує ризик венозного роздратування.

Розчин препарату можна вводити нерозведеним або після додавання до інших інфузійних розчинів (див. розділ «Несумісність»).

Тільки для одноразового використання. Найменший об'єм – 100 мл.

Будь-який невикористаний розчин необхідно утилізувати.

Діти.

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Зростання кількості випадків артропатій, які пов'язані із застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків потрібно розпочинати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Передозування.

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

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

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

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

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

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції на препарат як нудота, діарея, блювання, минуле підвищення рівня трансаміназ, висипання і місцеві реакції у місці введення.

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

При аналізі частоти виникнення необхідно враховувати дані перорального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції як нудота та діарея. Дані про побічні реакції наведено нижче.

Класифікація за системами органів	Часто ≥1/100 і <1/10	Нечасто ≥1/1 000 і <1/100	Рідко ≥1/10 000 і <1/1 000	Дуже рідко <1/10 000	Частота невідома (не можна визначити за наявними даними)
Інфекції та інвазії		Грибкові суперінфекції			
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи		Еозинофілія	Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (що загрожує життю пацієнта), пригнічення функції кісткового мозку (що загрожує життю пацієнта)	

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

З боку імунної системи			Алергічні реакції, алергічний/ангіоневротичний набряк	Анафілактичні реакції, анафілактичний шок (що загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»), реакції, подібні до сироваткової хвороби	
З боку ендокринної системи					Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону (СНСАГ)
Порушення обміну речовин та харчування		Анорексія	Гіперглікемія, гіпоглікемія (див. розділ «Особливості застосування»)		Гіпоглікемічна кома (див. розділ «Особливості застосування»)
Психічні розлади*		Психомоторна збудливість/тривожність	Сплутаність свідомості і дезорієнтація, стривоженість, патологічні сновидіння, депресія, галюцинації	Психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	Манія, гіпоманія

Аmm

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

З боку нервової системи*		Головний біль, слабкість, розлади сну, порушення смаку	Парестезії та дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептич- ний статус, див. розділ «Особливо- сті застосува- ння»), запамороче- ння	Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньо- черепна гіпертензія та псевдопухли- ни мозку	Периферична нейропатія та полінейропатія (див. розділ «Особливості застосування»)
З боку органів зору*			Порушення зору (наприклад, диплопія)	Порушення сприйняття кольорів	
З боку органів слуху та лабіринту*			Дзвін у вухах, втрата слуху/пору- шення слуху		
З боку серця			Тахікардія		Шлуночкова аритмія та піруетна тахікардія (<i>torsades de pointes</i>) (визначали переважно у пацієнтів із факторами ризиків щодо подовження інтервалу QT), подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Передозува- ння»)
З боку судин			Вазодилата- ція, артеріальна гіпотензія, синкопаль- ний стан	Васкуліт	



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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 кишечника, абдомінальний біль, диспепсія, флатуленція	Антибіотико-асоційована діарея, псевдомембранозний коліт (дуже рідко – з можливим летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»).	Панкреатит	+
З боку гепато-біліарної системи		Підвищення рівнів трансаміназ та білірубину	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит	Некроз печінки (що у рідкісних випадках прогресує до печінкової недостатності, яка загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»)	

Генерал

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє

З боку шкірних покривів та підшкірної клітковини		Висипання, свербіж, кропив'янка	Реакції фоточутливості (див. розділ «Особливості застосування»)	Петехії, мультиформна еритема, вузликова еритема, синдром Стівенса-Джонсона (що потенційно загрожує життю пацієнта), токсичний епідермальний некроліз (що потенційно загрожує життю пацієнта)	Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП), медикаментозне висипання з еозинофілією і системними проявами (DRESS)
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 спазмів	М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожиль (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		

Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

Розлади загального стану та реакції у місці введення*	Реакції на ін'єкції та інфузії (тільки внутрішньовенне введення)	Астенія, гарячка	Набряки, підвищена пітливість (гіпергідроз)		
Лабораторні показники		Підвищення активності лужної фосфатази крові	Підвищення активності амілази		Збільшення рівня МНВ (у пацієнтів, які одночасно застосовують антагоністи вітаміну К)

*Дуже рідкісні випадки тривалих (протягом місяців або років), інвалідизуючих та потенційно незворотних серйозних реакцій на лікарські засоби з боку різних, іноді множинних, класів систем органів та органів чуття (включаючи такі реакції, як тендиніт, розрив сухожилля, артралгія, біль у кінцівках, порушення ходи, повідомлялося про невропатію, пов'язану з парестезією, депресією, втому, порушенням пам'яті, розладами сну та порушеннями слуху, зору, смаку та запаху) у зв'язку зі застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від існуючих факторів ризику (див. розділ «Особливості застосування»).

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

<i>Часті</i>	<i>Блювання, мінуще підвищення трансаміназ, висипання</i>
<i>Нечасті</i>	<i>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</i>
<i>Рідкісні</i>	<i>Панцитопенія, пригнічення діяльності кісткового мозку, анафілактичний шок, психотичні реакції, мігрень, розлади нюхового нерва, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожилів</i>

Застосування дітям

Частота випадків артропатії (артралгія, артрит), зазначена вище, ґрунтується на даних, одержаних у процесі досліджень із 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 у захищеному від світла місці. Лікарський засіб не потребує спеціальних температурних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємності, окрім зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного дос'є

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.

Розчин для інфузій по 100 мл (200 мг); по 1 флакону в картонній коробці.

Розчин для інфузій по 200 мл (400 мг); по 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

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

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.



Текст узгоджено
05.11.2021



Узгоджено з матеріалами
реєстраційного досьє