

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. Ципрофлоксацин. Код 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, як наслідок, буває різною. Одиначні мутації зазвичай 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 ефлюксий 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 ефлюксий 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 (S)	Резистентні (R)
<i>Enterobacteriaceae</i>	£ 0,25 мг/л	> 0,5 мг/л
<i>Salmonella spp.</i>	≤ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	£ 0,5 мг/л	> 0,5 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>	£ 0,06 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Moraxella catarrhalis</i>	≤ 0,125 мг/л	> 0,125 мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06 мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,03 мг/л
Не пов'язані з видами контрольні точки ²	£ 0,25 мг/л	> 0,5 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»).

<u>Чутливі (зазвичай) види мікроорганізмів</u>
<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>
<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⁾
<u>Види, для яких можливий розвиток набутої резистентності</u>
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ³⁾
<i>Staphylococcus spp.</i> ^{2),4)}

<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁵⁾ <i>Burkholderia cepacia</i> ^{2),5)} <i>Campylobacter spp.</i> ^{2),5)} <i>Citrobacter freundii</i> ²⁾ <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> ²⁾ <i>Escherichia coli</i> ²⁾ <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> ²⁾ <i>Morganella morganii</i> ²⁾ <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ²⁾ <i>Proteus mirabilis</i> ²⁾ <i>Proteus vulgaris</i> ²⁾ <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ²⁾ <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i> ²⁾
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
<u>Мікроорганізми, початково резистентні до ципрофлоксацину</u>
<u>Аеробні грампозитивні мікроорганізми</u> <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<u>Аеробні грамнегативні мікроорганізми</u> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<u>Анаеробні мікроорганізми</u> <u>За винятком зазначених вище</u>
<u>Інші мікроорганізми</u> <i>Mycoplasma genitalium</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
¹⁾ Були проведені дослідження на експериментальних тваринах з інфікуванням їх повітряно-крапельним шляхом спорами <i>Bacillus anthracis</i> ; 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 <i>in vitro</i> 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. ²⁾ Клінічна ефективність продемонстрована для чутливих ізолятів за затвердженими клінічними показаннями. ³⁾ Природна середня чутливість у разі відсутності набутого механізму резистентності. ⁴⁾ Метицилін-резистентний <i>S. aureus</i> 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 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. Концентрація ципрофлоксацину досягає високого рівня у різних тканинах, наприклад, у легенях (епітеліальна рідина, альвеолярні макрофаги, зразки біопсії), синусах, запалених пошкоджених тканинах (рідина кантаридних пухирів) та у тканинах сечостатевого органів (сеча, простата, ендометрій), де загальна концентрація перевищує таку у плазмі крові.

Біотрансформація

Були зафіксовані низькі концентрації таких 4 метаболітів: дезетиленципрофлоксацину (M_1), сульфоципрофлоксацину (M_2), оксоципрофлоксацину (M_3) та формілципрофлоксацину (M_4). Метаболіти демонструють *in vitro* антимікробну активність, але меншою мірою, ніж початкова сполука.

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

Виведення

Ципрофлоксацин виводиться 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 внутрішньовенному застосуванні. Назва	Шляхи виведення	
	З сечею	З фекаліями
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболіти (М ₁ -М 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 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 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 із тяжким сепсисом віком до 1 року показник C_{max} становив 6,1 мг/л (діапазон 4,6-8,3 мг/л) після одногодинної внутрішньовенної інфузії у дозі 10 мг/кг. Цей показник становив 7,2 мг/л (діапазон 4,7-11,8 мг/л) у дітей віком від 1 до 5 років. Значення AUC становили 17,4 мг*год/л (діапазон 11,8-32,0 мг*год/л) і 16,5 мг*год/л (діапазон 11-23,8 мг*год/л) у відповідних вікових групах. Ці значення знаходяться у межах норми, яка була зафіксована у дорослих при терапевтичній дозі. Відповідно до фармакокінетичного аналізу педіатричних хворих з різними інфекціями, прогнозований середній період напіввиведення у дітей становить приблизно 4-5 годин, а біодоступність суспензії для перорального застосування – від 50 до 80 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ципринол показаний для лікування нижчезазначених інфекцій (див. розділи «Фармакодинаміка» 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 (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;
 - пневмонія.
- Хронічний гнійний отит середнього вуха.
- Загострення хронічного синуситу, особливо якщо він спричинений грамнегативними бактеріями.
- Інфекції сечовивідних шляхів:
 - гострий пієлонефрит;
 - ускладнені інфекції сечовивідних шляхів;
 - бактеріальний простатит.
- Інфекційні ураження статеві системи:
 - орхоепідидиміт, зокрема спричинений штамами *Neisseria gonorrhoeae*;
 - запальні захворювання органів малого таза, зокрема спричинені штамами *Neisseria gonorrhoeae*.
- Інфекції шлунково-кишкового тракту (наприклад, діарея 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).

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

Діти та підлітки

- Бронхолегеневі інфекції спричинені *Pseudomonas aeruginosa*, у пацієнтів з кістозним фіброзом.
- Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів 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» та «Особливості застосування»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ципрофлоксацину або до будь-якого 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»).

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). 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 призводити до підвищення концентрації метотрексату у плазмі крові. При цьому може збільшуватися ймовірність виникнення побічних токсичних реакцій, спричинених метотрексатом. Одночасне застосування 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. Якщо одночасного застосування цих препаратів не можна уникнути, 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

Одночасне застосування ципрофлоксацину та фенітоїну може призвести до підвищення або зниження сироваткових концентрацій фенітоїну, тому рекомендується контроль 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 таких 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 встановлено, 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 встановлено, 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 реакцій ропініролу та відповідне корегування дози рекомендується здійснювати під час та одразу після одночасного застосування з ципрофлоксацином (див. розділ «Особливості застосування»).

Лідокаїн

Повідомлялося, 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

Одночасне застосування 250 мг ципрофлоксацину з клозапіном упродовж 7 днів підвищувало сироваткові концентрації клозапіну і N-десметилклозапіну 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»).

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 одночасному застосуванні ципрофлоксацину із силденафілом, враховуючи 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 введенні (див. розділ «Особливості застосування. Цитохром P450»).

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 таких пацієнтів ципрофлоксацином слід розпочати 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 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 статеві системи

Фторхінолонрезистентні штами *Neisseria gonorrhoeae* можуть спричинити орхоепідидиміт та запальні захворювання органів малого таза. 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 сечовивідних шляхів

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 пацієнтом.

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 обмежених даних, отриманих під час застосування людині. Лікар повинен діяти відповідно до національних та/або міжнародних протоколів лікування сибірської виразки.

Діти

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

Ципрофлоксацин спричиняв артропатію опорних суглобів у незрілих тварин. Дані про безпеку, отримані з рандомізованого подвійного сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину дітям (ципрофлоксацин: n=335, середній вік = 6,3 року; група порівняння: n=349, середній вік = 6,2 року; віковий діапазон – від 1 до 17 років), показали частоту виникнення артропатії, яка, імовірно, пов'язана із застосуванням препарату (відрізняється від клінічних ознак та симптомів, пов'язаних з ураженням безпосередньо суглобів), на 42-й день від початку застосування препарату в межах 7,2 % та 4,6 % для основної групи та групи порівняння відповідно. Частота виникнення артропатії, пов'язаної з препаратом, через 1 рік спостереження була 9 % та 5,7 % відповідно. Зростання кількості випадків артропатій, пов'язаних із застосуванням препарату, було статистично незначущим. Однак лікування ципрофлоксацином дітей та підлітків має розпочинатися тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик через можливий ризик розвитку побічних реакцій, пов'язаних із суглобами та/або навколишніми тканинами.

Бронхолегеневі інфекції при кістозному фіброзі

У клінічні дослідження було включено дітей та підлітків віком 5-17 років. Більш обмежений досвід лікування дітей віком від 1 до 5 років.

Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів та пієлонефрит

Слід розглянути можливість лікування інфекцій сечовивідних шляхів 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 оцінювали 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.

Пролонговані, інвалідизуючі і потенційно незворотні 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.

Тендиніт та розрив сухожилля

Зазвичай ципрофлоксацин не слід застосовувати пацієнтам із захворюваннями або пошкодженнями сухожиль, пов'язаними із застосуванням хінолонів в анамнезі. Проте у дуже рідкісних випадках після мікробіологічного дослідження збудника та ретельної оцінки користі/ризиків ципрофлоксацин може бути призначений таким пацієнтам для лікування деяких важких інфекцій, зокрема у випадку неефективності стандартної терапії або резистентності бактерій, коли мікробіологічні дані виправдовують застосування ципрофлоксацину.

Тендиніт та розрив сухожилля (зокрема ахіллового сухожилля), іноді двобічний, можуть виникати вже в перші 48 годин лікування хінолонами та фторхінолонами і, як повідомлялося, навіть впродовж декількох місяців після припинення лікування. Ризик розвитку тендиніту та розриву сухожилля підвищується у пацієнтів літнього віку, пацієнтів з порушеннями функції нирок, пацієнтів із трансплантацією твердих органів та тих, які одночасно отримують кортикостероїди. Таким чином, слід уникати одночасного застосування кортикостероїдів.

При перших ознаках тендиніту (наприклад, болючі набряки, запалення) лікування ципрофлоксацином слід припинити та розглянути альтернативне лікування. Уражену кінцівку слід лікувати належним чином (наприклад, іммобілізація). Кортикостероїди не слід застосовувати у разі виникнення ознак тендинопатії.

Пацієнти з міастенією гравіс

Ципрофлоксацин застосовувати з обережністю пацієнтам із міастенією гравіс, оскільки симптоми можуть загострюватися (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 літнього віку. Повідомлялося про випадки аневризми та розшарування аорти, іноді ускладнені розривом (включаючи летальні випадки), та про регургітацію/недостатність будь-якого з клапанів серця у пацієнтів, які отримували фторхінолони (див. розділ «Побічні реакції»).

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 або 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 Такаюса 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 пацієнтам слід негайно звернутися 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 застосовують ципрофлоксацин, рекомендується під час лікування уникати прямого сонячного світла або УФ-випромінювання (див. розділ «Побічні реакції»).

Судоми

Відомо, що ципрофлоксацин, як і інші хінолони, може спричинити судоми або знижувати поріг судомної готовності. Повідомляли про випадки розвитку епілептичного статусу.

Ципрофлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам із розладами ЦНС, які можуть мати схильність до виникнення судом. При виникненні судом прийом ципрофлоксацину слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Периферична нейропатія

У пацієнтів, які застосовували хінолони чи фторхінолони, спостерігалися випадки сенсорної або

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

Психотичні реакції

Навіть після першого застосування ципрофлоксацину можуть виникнути психотичні реакції. У дуже рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок та вчинків, таких як самогубство або його спроба. У разі виникнення депресії, психотичних реакцій, думок або поведінки, пов'язаних із суїцидом, застосування ципрофлоксацину слід припинити.

Серцеві розлади

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

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

Жінки та пацієнти літнього віку можуть проявляти більшу чутливість до препаратів, що подовжують інтервал QTс. Тому слід з обережністю застосовувати фторхінолони, у тому числі ципрофлоксацин, цим групам пацієнтів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Спосіб застосування та дози» (Пацієнти літнього віку), «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 літнього віку з цукровим 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

У разі 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

ципрофлосацину необхідно припинити і розпочати відповідну терапію. Лікарські засоби, які пригнічують перистальтику, протипоказані у вказаній клінічній ситуації.

Нирки та сечовидільна система

Повідомляли про кристалурію, пов'язану із застосуванням ципрофлосацину (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти, які приймають ципрофлосацин, повинні отримувати достатню кількість рідини. Слід уникати надмірної лужності сечі.

Порушення функції нирок

Оскільки ципрофлосацин 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 ципрофлосацину.

Гепатобіліарна система

При застосуванні ципрофлосацину повідомляли про випадки розвитку некрозу печінки та печінкової недостатності, що загрожують життю 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-фосфатдегідрогенази

При застосуванні ципрофлосацину повідомлялося про гемолітичні реакції у пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Слід уникати застосування ципрофлосацину 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 ципрофлосацином резистентні бактерії можуть бути виділені з або без клінічно визначеної суперінфекції. Може існувати певний ризик виділення ципрофлосацинрезистентних бактерій під час тривалих курсів лікування та при лікуванні внутрішньолікарняних інфекцій та/або інфекцій, спричинених видами *Staphylococcus* і *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлосацин помірно пригнічує CYP1A2, тому може спричинити підвищення сироваткової концентрації одночасно призначених речовин, які також метаболізуються цим ферментом (наприклад, теофіліну, клозапіну, оланзапіну, ропініролу, тизанідину, дулоксетину, агомелатіну). Отже, за пацієнтами, які застосовують ці речовини одночасно з ципрофлосацином, 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»). Одночасне застосування

ципрофлораксацину і тізанідину протипоказане.

Метотрексат

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

Вплив на результати лабораторних аналізів

Ципрофлораксацин *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 ципрофлораксацин.

Реакції у місці введення

При внутрішньовенному застосуванні ципрофлораксацину відзначалися реакції у місці введення, 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 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 пацієнтам, які дотримуються дієти з низьким вмістом натрію (пацієнти із 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 ципрофлораксацину вагітним демонструють відсутність розвитку мальформацій або фето/неонатальної токсичності. Дослідження 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 ципрофлораксацину.

Період годування груддю

Ципрофлораксацин проникає у грудне молоко. Через потенційний ризик пошкодження суглобових хрящів у новонароджених ципрофлораксацин 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 або 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 – залежно від маси тіла.

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

За наявності клінічних показань та відповідної думки лікаря початкове внутрішньовенне введення можна замінити застосуванням таблеток або суспензії. Такий перехід з внутрішньовенного на пероральне лікування потрібно здійснити якомога раніше. У тяжких випадках або якщо пацієнт не може приймати таблетки (наприклад, пацієнт з ентеральним харчуванням), рекомендується розпочати терапію внутрішньовенним ципрофлоксацином, поки не вдасться перейти на пероральне застосування.

Лікування інфекцій, спричинених певними 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 малого таза, інтраабдомінальних 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
Інфекції сечовивідних шляхів (див. розділ «Особливості застосування»)	Гострий та ускладнений 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
	Бактеріальний 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, спричинені чутливими <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	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> , I типу	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, спричинені грамнегативними бактеріями		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

Пацієнти із нейтропенією та гарячкою, якщо існує підозра, що підвищення температури тіла спричинене бактеріальною інфекцією. Ципрофлоксацин 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. Введення 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 ципрофлоксацину)
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>
Інші тяжкі форми інфекцій	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.

Пацієнти з порушення функції нирок

Рекомендовані початкові та підтримувальні 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

Порушення функції печінки

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

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

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

У дорослих пацієнтів тривалість інфузії становить 60 хвилин для 400 мг (200 мл) розчину ципрофлоксацину для інфузії та 30 хвилин – для 200 мг (100 мл) розчину ципрофлоксацину для інфузії. Повільна інфузія у велику вену мінімізує відчуття дискомфорту у пацієнта і зменшує 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.

Через можливий небажаний вплив на суглоби та навколосуглобові тканини ципрофлоксацин дітям слід застосовувати лише після ретельної оцінки користі/ризиків (див. розділ «Особливості застосування»). 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 заходів невідкладної допомоги, 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 приймати достатню кількість рідини. Антациди, які містять кальцій або магній, теоретично можуть зменшити абсорбцію ципрофлоксацину при передозуванні.

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

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

Побічні реакції.

Найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як нудота, діарея, блювання, тимчасове підвищення рівня трансаміназ, висип та реакції в місці введення.

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 необхідно враховувати дані перорального та внутрішньовенного шляхів застосування ципрофлоксацину.

Класифікація за системами органів	Часто ≥1/100 до <1/10	Нечасто ≥1/1000 до <1/100	Рідко ≥1/10000 до <1/1000	Дуже рідко <1/10000	Частота невідома (не можна визначити за набраними даними)
Інфекції та інвазії		Грибкові суперінфекції			
З боку системи кровотворення та лімфатичної системи		Еозинофілія	Лейкопенія, анемія, нейтропенія, лейкоцитоз, тромбоцитопенія, тромбоцитемія	Гемолітична анемія, агранулоцитоз, панцитопенія (небезпечне для життя), пригнічення функції кісткового мозку (небезпечне для життя)	

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		Зниження апетиту	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 (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»), галюцинації	Психотичні реакції (з можливими суїцидальними ідеями/думками або спроби/вчинення самогубства) (див. розділ «Особливості застосування»)	Манія, гіпоманія
З боку нервової системи*		Головний біль, запаморочення, розлади сну, порушення смаку	Парестезії та дизестезії, гіпестезії, тремор, судоми (включаючи епілептичний статус, див. розділ «Особливості застосування»), вертиго	Мігрень, порушення координації, порушення ходи, порушення нюху, внутрішньочерепна гіпертензія та псевдопухлини 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/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 (див. розділи «Особливості застосування», «Передозування»)
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 кишківника, абдомінальний біль, диспепсія, флатуленція	Антибіотико-асоційований коліт, (дуже рідко з можливим летальним наслідком) (див. розділ «Особливості застосування»)	Панкреатит	
З боку гепатобіліарної системи		Підвищення рівнів трансаміназ та білірубину	Порушення функції печінки, холестатична жовтяниця, гепатит	Некроз печінки (що у рідкісних випадках прогресує до печінкової недостатності, що загрожує життю пацієнта) (див. розділ «Особливості застосування»)	
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 (ГЕП), 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, поперековій ділянці, грудній клітці), артралгія	Міалгія, артрит, підвищення м'язового тону і судом м'язів	М'язова слабкість, тендиніт, розриви сухожилів (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		
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)

*Повідомлялося про 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, невропатію, пов'язану з парестезією та невралгією, втома, психіатричні симптоми (включаючи розлади сну, тривожність, панічні атаки, депресію та суїцидальні думки), порушенням пам'яті та концентрації, порушеннями слуху, зору, смаку та запаху) у зв'язку із застосуванням хінолонів та фторхінолонів у деяких випадках, незалежно від існуючих факторів ризику (див. розділ

«Особливості застосування»).

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

Нижчевказані 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, розлади нюхового нерва, порушення слуху, васкуліт, панкреатит, некроз печінки, петехії, розрив сухожиль

Застосування дітям

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

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану систему фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

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.

Ципринол, 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'ешка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія / Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.