

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЦИПРОФЛОКСАЦИН ЄВРО

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг
(МНН – ципрофлоксацин)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Мікробні патогени, такі як бактерії, супроводжують людство століттями та продовжують бути значними причинами захворюваності та смертності в усьому світі. Бактеріальні інфекції мають значний вплив на особисте та громадське здоров'я. Люди з ослабленим імунітетом, такі як хворі на діабет, люди з важкими захворюваннями та пацієнти, які отримують імуносупресанти, більш схильні до тяжких бактеріальних інфекцій та ускладнень, пов'язаних з інфекцією (<http://www.fimea.fi/documents/160140/1933902/Ciprofloxacin+Orion+RMP+summary+EN.pdf/62fdca72-4d16-4f0b-bbae-0a2451ed2d7a>)

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Патогенні бактеріальні інфекції можуть призвести до ускладнень, страждань, а у серйозних випадках навіть до смерті. Тому важливим є належне та ефективне лікування. Діючою речовиною цього лікарського засобу, ципрофлоксацин, є антибактеріальний засіб широкого спектру дії, що належить до групи антибіотиків, які називаються фторхінолонами. Він має довгу історію відомої безпеки та ефективності у дорослих, дітей та підлітків. Ципрофлоксацин схвалений для лікування неускладнених та ускладнених інфекцій, спричинених бактеріями, чутливими до ципрофлоксацину, і, таким чином, широкого спектру інфекцій у дорослих. Іноді також необхідно поєднувати лікування з іншими антибіотиками. Ципрофлоксацин також може використовуватися для лікування певних інфекцій у дітей та підлітків. Застосування ципрофлоксацину у дітей та підлітків повинно відповідати наявним офіційним рекомендаціям. Лікування ципрофлоксацином повинні розпочинати лише лікарі, які мають досвід лікування муковісцидозу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків (<http://www.fimea.fi/documents/160140/1933902/Ciprofloxacin+Orion+RMP+summary+EN.pdf/62fdca72-4d16-4f0b-bbae-0a2451ed2d7a>)

Докази ефективності лікарського засобу

Інфекції сечовивідних шляхів та цистит

Ципрофлоксацин ефективний у лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ) та циститу. Ефективність ципрофлоксацину зумовлена головним чином його чутливістю до бактерій та здатністю концентруватися в сечі. Показання до застосування ципрофлоксацину – це вторинні ІСШ, спричинені такими організмами: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Proteus mirabilis*, *Providencia rettgeri*, *Morganella morganii*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermis*, *Staphylococcus Saprophyticus* або *Enterococcus faecalis*.

Вісімдесят три пацієнти із серйозними інфекціями сечовивідних шляхів отримували пероральний ципрофлоксацин. З цих пацієнтів 79 були госпіталізовані, а у 41 пацієнта були відомі структурні або неврологічні порушення сечовивідних шляхів. Найпоширенішими збудниками були представники родини *Enterobacteriaceae* (МІК менше або дорівнює 0,06 мкг/мл), *Pseudomonas aeruginosa* (МІК від 0,13 до 2 мкг/мл) та *Enterococcus faecalis* (МІК від 0,5 до 2 мкг/мл). Шістдесят вісім пацієнтів змогли пройти оцінку ефективності; усі вони відреагували симптоматично, і всі збудники сечовивідних шляхів були знищені на 3-5 день лікування. У п'яти пацієнтів, яких лікували відносно короткий період (від 2 до 10 днів), стався рецидив через 5-9 днів після лікування. У шести пацієнтів під час лікування спостерігалася колонізація дріжджами, а у семи пацієнтів розвинулися бактеріальні реінфекції через 5-9 днів після лікування. У всіх пацієнтів, у яких стався рецидив інфекцій або у яких розвинулися інфекції з новими організмами, спостерігалися нейрогенні сечові мішури, структурні аномалії сечостатевого тракту або сечові катетери. Не було жодного випадку розвитку резистентності бактерій під час лікування. Ципрофлоксацин, ймовірно, викликав нудоту з блюванням або без нього у 7 з 83 пацієнтів, головний біль у 3 пацієнтів та незначне підвищення рівня печінкових

ферментів у 2 пацієнтів; спостерігалися й інші побічні реакції, але, ймовірно, не були пов'язані з препаратом. Пероральний ципрофлоксацин був ефективним та безпечним для лікування серйозних інфекцій сечовивідних шляхів, спричинених різними бактеріальними патогенами (Fass RJ.1987).

У проспективному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні ефект ципрофлоксацину (250 мг перорально двічі на день) порівнювали з ефектом триметоприму-сульфаметоксазолу (160 мг триметоприму та 800 мг сульфаметоксазолу перорально двічі на день) у 45 пацієнтів зі складними інфекціями сечовивідних шляхів. Дотерапія містила всі ізоляти родини *Enterobacteriaceae*. Ізоляти були ерадиковані у 18 (82%) з 22 пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, та у 12 (52%) з 23 пацієнтів, які отримували триметоприм-сульфаметоксазол під час та через 5-9 днів після терапії ($P = 0,035$). Обидві групи мали подібні показники рецидивів та реінфекцій через 4-6 тижнів після терапії. Побічні ефекти були легкими та оборотними, виникаючи у 1 з 22 у групі ципрофлоксацину та у 6 з 23 у групі триметоприму-сульфаметоксазолу. Тести на чутливість методом дискової дифузії краще корелювали з макророзведенням бульйону для ципрофлоксацину, ніж для триметоприму-сульфаметоксазолу. Ципрофлоксацин є безпечною та ефективною альтернативою триметоприму-сульфаметоксазолу для лікування складних інфекцій сечовивідних шляхів (Allais JM et al, 1988).

Було проведено дослідження для порівняння безпеки та ефективності ципрофлоксацину двічі на день протягом 3 днів зі стандартною 7-денною терапією ко-тримоксазолом або нітрофурантоїном у лікуванні жінок з гострими неускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ). Це багатоцентрове, проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження порівнювало пероральний ципрофлоксацин (100 мг двічі на день) протягом 3 днів з ко-тримоксазолом (160/800 мг двічі на день) або нітрофурантоїном (100 мг двічі на день) протягом 7 днів. Бактеріологічні та клінічні оцінки проводилися при включенні до дослідження, під час терапії та через 4-10 днів і 4-6 тижнів після завершення терапії. Основним параметром ефективності була ерадикація збудника через 4-10 днів після лікування. З 713 жінок, які були зареєстровані та оцінювалися на безпеку, 521 була оцінена на ефективність (168 - ципрофлоксацин, 174 - ко-тримоксазол, 179 - нітрофурантоїн). Кишкова паличка (83%) була найчастіше виділеним збудником у всіх групах лікування. Бактеріологічна ерадикація була зареєстрована у 88% пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, 93% пацієнтів, які отримували ко-тримоксазол, та 86% пацієнтів, які отримували нітрофурантоїн. Протягом 4-6 тижнів спостереження ципрофлоксацин мав статистично значно вищі показники ерадикації (91%), ніж ко-тримоксазол (79%; 95% довірча межа (ДІ) = -20,6%, -3,9%) та нітрофурантоїн (82%; 95% ДІ = -17,1%, -0,9%). Клінічне одужання через 4-10 днів після терапії та протягом 4-6 тижнів спостереження було подібним у трьох групах лікування. Загальна частота побічних ефектів, що виникли під час лікування, суттєво не відрізнялася ($P = 0,093$) між трьома режимами лікування, хоча ко-тримоксазол був пов'язаний з більшою кількістю побічних ефектів, ніж ципрофлоксацин ($P \leq 0,05$). Ципрофлоксацин також викликав менше епізодів нудоти, ніж будь-який з інших препаратів ($P \leq 0,01$) (Iragani A et al, 1999).

Загалом 686 дорослих пацієнтів зі складними інфекціями сечовивідних шляхів були включені до подвійного сліпого рандомізованого багатоцентрового дослідження для порівняння спарфлоксацину (навантажувальна доза 200 мг у 1-й день, а потім 100 мг щодня) з ципрофлоксацином (500 мг перорально двічі на день) протягом 10-14 днів. Інфекцію сечовивідних шляхів визначали як піурія та бактеріурія ($KUO \geq 10(5)/мл$). Оцінювання проводили у чотирьох часових точках. Клінічна ефективність двох антибактеріальних препаратів була еквівалентною наприкінці лікування: клінічне одужання у 88,6% пацієнтів у популяції, що планували лікування, та у 87,3% пацієнтів у популяції, що отримувала лікування спарфлоксацином, порівняно з 85,4% та 84,8% пацієнтів у популяції, що планували лікування, та у популяції, що отримувала лікування ципрофлоксацином, відповідно. Клінічні результати також були еквівалентними при подальшому спостереженні. Бактеріологічна ефективність двох препаратів не була еквівалентною. Наприкінці лікування бактеріологічне одужання спостерігалось у 72,6% пацієнтів з групи, що отримували лікування, та 72,1% пацієнтів, що отримували оцінку, які отримували спарфлоксацин, а також у 81,4% та 80,8% пацієнтів з групи, що отримували лікування, та відповідно у груп, що отримували лікування ципрофлоксацином. Різниця була пов'язана головним чином з більшою кількістю

персистуючих патогенів, включаючи Enterobacteriaceae, крім *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* та ентерококи, які демонстрували помірну чутливість до спарфлоксацину. Переносимість була подібною в обох групах лікування (Naber KG et al, 1996).

Ефективність перорального цiproфлoксацину порівнювали з парентеральним аміноглікозидом для лікування складних інфекцій сечовивідних шляхів у проспективному рандомізованому дослідженні. Шістдесят п'ять пацієнтів послідовно стратифікували за наявністю та типом катетера сечового міхура, наявністю організмів *Providencia* та *Pseudomonas aeruginosa* порівняно з іншими сечовивідними патогенами, а також порушенням функції нирок. Сечові катетери були присутні у 94%. Усі пацієнти мали симптоми, а у 58,5% була лихоманка. Цiproфлoксацин, 500 мг кожні 12 годин перорально, порівнювали з парентеральним аміноглікозидом протягом 7-10 днів. Клінічна відповідь, що визначалася зникненням симптомів та лихоманкою через 5-9 днів після терапії (короткострокова) та через 28-30 днів після терапії (довгострокова), була практично ідентичною для обох груп лікування. Бактеріологічна відповідь, визначена за допомогою стерильних посівів сечі, показала, що цiproфлoксацин був значно ефективнішим ($P = 0,0005$), ніж аміноглікозид через 5-9 днів після терапії. Однак, через 28-30 днів рівень відповіді був практично ідентичним. Виникнення резистентності до досліджуваного антибіотика спостерігалось у 62% та 70% тих, хто не показав бактеріологічної відповіді та отримував цiproфлoксацин та аміноглікозиди відповідно. Концентрації цiproфлoксацину та аміноглікозиду в сечі значно перевищували мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) для виділених сечовивідних патогенів, хоча ці концентрації не корелювали з короткочасною бактеріологічною відповіддю на жоден з антибіотиків. Цiproфлoксацин був ефективним при ускладнених інфекціях сечовивідних шляхів порівняно з сучасним стандартом парентерального аміноглікозиду серед катетеризованих пацієнтів з відносно резистентними бактеріями (Fang GD et al, 1991).

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні було показано, що лікарська форма з пролонгованим вивільненням не поступається традиційній лікарській формі для лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів (ІСШ). Жінки з неускладненими ІСШ отримували цiproфлoксацин з пролонгованим вивільненням 500 мг один раз на день ($n=199$) або традиційний цiproфлoксацин 250 мг двічі на день ($n=223$) протягом 3 днів. Переважним збудником була *E. coli*. Через 4-11 днів після завершення терапії (візит для перевірки одужання) бактеріологічна ерадикація була зареєстрована у 94,5% пацієнтів групи з пролонгованим вивільненням та у 93,7% пацієнтів групи з традиційною лікарською формою. Клінічна відповідь під час візиту для перевірки одужання становила 95,5% та 92,7% для лікарських форм з пролонгованим вивільненням та традиційної лікарської форми відповідно. Під час пізнього візиту спостереження (через 25-50 днів після завершення терапії) тривале одужання (клінічне) підтримувалося у 89% та 86,6% пацієнтів групи з пролонгованим вивільненням та традиційної лікарської форми відповідно (різниця суттєво не відрізнялася). Принаймні одна побічна подія виникла у 27% групи пролонгованої терапії та у 24% групи звичайної лікарської форми; 3 серйозні події виникли у групі пролонгованої терапії та 7 у групі звичайної лікарської форми. В жодній з груп не було виявлено серйозних побічних ефектів (Henry DC et al, 2002).

У багатоцентровому, подвійному сліпому, рандомізованому дослідженні не меншої ефективності брали участь учасники з гострим піелонефритом (ГП) або ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів (УІСШ). Учасники отримували левофлoксацин 750 мг внутрішньовенно або перорально один раз на день протягом 5 днів, або цiproфлoксацин 400 мг внутрішньовенно та/або цiproфлoксацин 500 мг перорально двічі на день протягом 10 днів та були обстежені в кінці терапії, після терапії та після дослідження на предмет мікробіологічної ерадикації та клінічного результату. Загалом було залучено 1109 учасників; 619 з підтвердженим діагнозом ГП або УІСШ та уропатогеном, що входив до дослідження, з кількістю колоній 10(5) КУО/мл або більше, були включені до модифікованої популяції з наміром лікувати. П'ятсот шість учасників відповідали всім критеріям включення та були включені до популяції, яку можна було оцінити за мікробіологічними критеріями. Наприкінці терапії показники ерадикації в модифікованій популяції пацієнтів з наміром лікувати становили 79,8% для левофлoксацину та 77,5% для пацієнтів, які отримували цiproфлoксацин (95% ДІ, від -8,8% до 4,1%). У популяції, яку можна було оцінити за мікробіологічними даними, показники ерадикації становили 88,3% для левофлoксацину та 86,7% для пацієнтів,

які отримували ципрофлоксацин (95% ДІ, від -7,4% до 4,2%). Результати були порівнянними для двох методів лікування після терапії та після дослідження. Це дослідження демонструє, що обидва режими лікування є безпечними та ефективними, і що 5-денний курс терапії левофлоксацином, що призначається в дозі 750 мг один раз на день, не поступається 10-денному курсу терапії ципрофлоксацином для лікування гострого рецидиву та запальних захворювань сечовивідних шляхів (Peterson J et al, 2008).

Хронічний бактеріальний простатит

Ципрофлоксацин довів свою ефективність для лікування хронічного бактеріального простатиту (ХБП) у проспективному, відкритому, багатоцентровому клінічному дослідженні з тривалим спостереженням. Шістдесят п'ять чоловіків із симптоматичним ХБП, підтвердженим позитивними результатами посівів сечі та секрету простати, були включені до 28-денного режиму перорального прийому ципрофлоксацину по 500 міліграмів кожні 12 годин. П'ятдесят чотири пацієнти були визнані такими, що підлягають оцінці для аналізу ефективності. Найчастіше виділяли збудники *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* та *Proteus mirabilis*, у порядку спадання частоти. У пацієнтів спостерігався рівень ерадикації збудника на рівні 94,4% через 4-9 днів після лікування. Кумулятивні показники ерадикації збудника становили 88,9%, 82,1%, 76,4% та 59,0% відповідно при 1-місячному, 3-місячному, 6-місячному та 9-місячному контрольних візитах (показники базуються на кількості пацієнтів, які підлягають оцінці та поверталися для спостереження під час кожного візиту); У 7 пацієнтів протягом 9-місячного періоду спостереження спостерігалася персистуюча або рецидивуюча інфекція. Побічні ефекти виникли у 29,2% пацієнтів, більшість з яких вважалися легкими або помірними за тяжкістю (Naber KG et al, 2000).

Ципрофлоксацин і тамсулозин досліджували у 196 чоловіків із тривалим простатитом/синдромом тазового болю, і зі 174 чоловіків, доступних для оцінки, жоден із препаратів не виявився ефективним у зменшенні помірних симптомів. Це рандомізоване подвійне сліпе дослідження порівнювало ципрофлоксацин 500 мг двічі на день, тамсулозин 0,4 мг один раз на день, комбінацію ципрофлоксацину та тамсулозину або плацебо. Пацієнти отримували лікування протягом шість тижнів. Первинний результат визначався загальним балом симптомів, для якого використовувався метод оцінювання Індексу симптомів хронічного простатиту Національних інститутів охорони здоров'я (NIH-CPSI). Бал NIH-CPSI включає питання про біль, сечовипускання та якість життя і вимірювався від початку до шести тижнів. Пацієнти, які мали право на участь у дослідженні, повинні були мати принаймні помірні симптоми (визначені за балом NIH-CPSI щонайменше 15 з 43 можливих балів), щоб мати право на рандомізацію. Для всіх порівнянь, коли це було можливо, використовувався аналіз наміру лікувати. Не було виявлено суттєвої різниці при порівнянні тамсулозину з відсутністю тамсулозину від початку до шести тижнів (p більше 0,2). Відповідь через 6 тижнів не відрізнялася між групами плацебо (22%), ципрофлоксацину (22%), тамсулозину (24%) або комбінації (11%) (Alexander RB et al, 2004).

Інфекції нижніх дихальних шляхів

П'ятдесят два пацієнти з серйозними респіраторними інфекціями отримували пероральний ципрофлоксацин; 42 пацієнти були оцінені для аналізу ефективності, і всі вони були оцінені для визначення побічних реакцій. Одержання було досягнуто у 24 пацієнтів з інфекціями (14 з бронхітом, 10 з пневмонією), спричиненими *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* або *Branhamella catarrhalis*, і патогени були швидко ерадикувані з респіраторних секретів. Сімнадцять пацієнтів мали інфекції (семеро з бронхітом, 10 з пневмонією), спричинені *Enterobacteriaceae* або *Pseudomonas aeruginosa*; багато з цих пацієнтів були критично хворими та були включені до дослідження, оскільки їхні патогени були стійкими до кількох препаратів або тому, що їхні інфекції не реагували на альтернативну антимікробну терапію. Усі пацієнти мали сприятливу клінічну відповідь, і представники родини *Enterobacteriaceae* були швидко ерадикувані з респіраторних секретів. Однак п'ять з 12 штамів *P. aeruginosa* зберігалися під час лікування; мінімальні інгібуючі концентрації для цих штамів збільшувалися в 4-16 разів, оскільки інфекції продовжували одужувати. Один пацієнт з інфекцією *Staphylococcus aureus* також показав відповідь. Ципрофлоксацин, ймовірно, викликав нудоту, блювання або і те, й інше у трьох із 52 пацієнтів і, можливо, сприяв виникненню подібних симптомів у ще трьох

пацієнтів (від 6 до 12 відсотків). Також спостерігалися інші можливі побічні реакції, включаючи симптоми з боку центральної нервової системи, але вони не були чітко пов'язані з препаратом (Fass RJ, 1987a).

Ципрофлоксацин та амоксицилін порівнювали в лікуванні респіраторних інфекцій (пневмонія, гострий бронхіт, загострення хронічного захворювання легень) у дослідженні, в якому взяли участь 48 пацієнтів, випадковим чином розподілених на десятиденне лікування стандартними дозами будь-якого з цих препаратів. Було обстежено сорок вісім пацієнтів: 26 у групі ципрофлоксацину та 22 у групі амоксициліну. Відповідь на терапію оцінювали за клінічними та бактеріологічними критеріями. Ципрофлоксацин був таким же ефективним, як і амоксицилін, з успішним результатом у 81% та 82% випадків відповідно. Конкретну бактеріальну причину було визначено трохи більше ніж у половині випадків (28 пацієнтів), а показники ерадикації були вищими для ципрофлоксацину, ніж для амоксициліну, 87% та 64% відповідно. Зокрема, амоксицилін був невдалим у двох пацієнтів, інфікованих *Branhamella catarrhalis*. Обидва режими лікування були безпечними та викликали незначний, якщо взагалі викликали, побічний ефект (один можливий епізод у кожній групі лікування). Було виявлено, що ципрофлоксацин є таким же ефективним при бактеріальних інфекціях дихальних шляхів, як і амоксицилін (Gleadhill IC et al, 1986).

У проспективному багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні ефективність ципрофлоксацину порівнювали з ефективністю кларитроміцину як терапії для пацієнтів з гострими бактеріальними загостреннями хронічного бронхіту (ГБХБ), у яких до терапії було виділено збудник; ефективність вимірювали за безінфекційним періодом. Клінічні та мікробіологічні відповіді наприкінці терапії були вторинними змінними ефективності. Пацієнти випадковим чином отримували або ципрофлоксацин, або кларитроміцин (500 мг двічі на день протягом 14 днів). У дослідженні взяли участь триста сімдесят шість пацієнтів із гострими загостреннями хронічного бронхіту, з яких у 234 спостерігався ГБХБ. Клінічне одужання спостерігалось у 90% (89 з 99) пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, та у 82% (75 з 91) пацієнтів, які отримували кларитроміцин, для яких можна було оцінити ефективність. Медіана безінфекційного періоду становила 142 дні для пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, та 51 день для пацієнтів, які отримували кларитроміцин ($P = 0,15$). Показники бактеріологічної ерадикації становили 91% (86 з 95) для реципієнтів ципрофлоксацину та 77% (67 з 87) для реципієнтів кларитроміцину ($P = 0,01$). Таким чином, порівняно з кларитроміцином, лікування АВЕСВ ципрофлоксацином було пов'язане з тенденцією до тривалішого безінфекційного періоду та статистично значуще вищим показником бактеріологічної ерадикації (Chodosh S et al, 1998).

У проспективному багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні порівнювали інтервал до клінічного рецидиву у пацієнтів з гострими бактеріальними загостреннями хронічного бронхіту, у яких до терапії було виділено збудник. Клінічні та мікробіологічні відповіді наприкінці терапії були вторинними змінними ефективності. Амбулаторні пацієнти випадковим чином отримували або ципрофлоксацин, або цефуроксим аксетил (500 мг двічі на день протягом 14 днів). Було залучено триста сім пацієнтів із гострими загостреннями хронічного бронхіту, з яких у 208 було загострення, спричинене бактеріальним збудником. Клінічне одужання наприкінці терапії ципрофлоксацином та цефуроксим аксетилом для пацієнтів, для яких можна було оцінити ефективність, становило 93% та 90% відповідно. Показники бактеріологічної ерадикації були статистично вищими для пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин (96%), ніж для пацієнтів, які отримували цефуроксим аксетил (82%) ($P < 0,01$). Медіана безінфекційного інтервалу становила 146 днів для реципієнтів ципрофлоксацину проти 178 днів для реципієнтів цефуроксиму аксетилу ($P = 0,37$). Таким чином, ципрофлоксацин був пов'язаний з безінфекційним інтервалом та клінічною відповіддю, подібними до тих, що пов'язані з цефуроксиму аксетилом, але рівень бактеріологічної ерадикації, пов'язаний з ципрофлоксацином, був статистично значуще вищим, ніж такий, що пов'язаний з цефуроксиму аксетилом (Chodosh S et al, 1998a).

Інфекції шкіри та шкірних структур

Клінічну ефективність ципрофлоксацину 750 міліграмів перорально кожні 12 годин оцінювали у 21 пацієнта з інфекцією м'яких тканин, спричиненою переважно грамнегативними аеробними бактеріями. Клінічне одужання відзначено у 16 пацієнтів (76%),

а клінічне покращення – у решти 5 пацієнтів (24%). Крім того, рівні ципрофлоксацину вимірювали в сироватках крові та тканинах 11 пацієнтів. Середні концентрації в тканинах у середньому в 1,75 раза перевищували рівні в сироватці крові. Ципрофлоксацин повинен забезпечувати концентрації в сироватці крові та м'яких тканинах вище мінімальних концентраційних значень (МІК) для більшості грамнегативних аеробних бактерій (Licitra SM et al, 1987).

Фторхінолони показали свою ефективність у лікуванні складних інфекцій шкіри та шкірних структур, частково завдяки їхній широкому спектру антибактеріальної активності проти збудників, стійких до старіших антимікробних препаратів. Автори включили 603 дорослих пацієнтів (>58% чоловіків, >85% білих) до подвійного сліпого, подвійного манекена, рандомізованого, багатоцентрового дослідження для порівняння ефективності та переносимості спарфлоксацину (навантажувальна доза 400 мг, а потім 200 мг один раз на день) з ципрофлоксацином (750 мг двічі на день) протягом 10 днів при лікуванні позалікарняних, складних інфекцій шкіри та шкірних структур. Основною змінною ефективності була клінічна відповідь, що ґрунтувалася на оцінці ознак та симптомів у клінічно оцінюваній популяції. Пацієнти в групах спарфлоксацину та ципрофлоксацину були порівнянні за демографічними характеристиками, основними захворюваннями, анамнезом хвороби та результатами лабораторних аналізів. Ранева інфекція була найпоширенішим діагнозом, а золотистий стафілокок був найчастіше виділеним збудником. Для 475 клінічно оцінюваних пацієнтів рівень клінічного успіху (відсоток пацієнтів, які одужали або отримали покращення) становив 90,1% (210/233) для спарфлоксацину та 87,2% (211/242) для ципрофлоксацину. У цьому аналізі та аналізі наміру лікування результати зі спарфлоксацином були статистично еквівалентними результатам з ципрофлоксацином. Для бактеріологічно оцінюваних пацієнтів рівень ерадикації становив 87,0% (141/162) для спарфлоксацину та 79,9% (123/154) для ципрофлоксацину (95% ДІ, від -1 до 15,3). Рівень ерадикації *S. aureus* та коагулазонегативних стафілококових інфекцій становив 90,2% (101/112) для спарфлоксацину та 77,9% (88/113) для ципрофлоксацину. Для пацієнтів з 2 або більше збудниками на початку дослідження (змішані інфекції) бактеріологічний успіх становив 87,6% для спарфлоксацину та 77,9% для ципрофлоксацину. Інфекції *Pseudomonas aeruginosa* були ерадикувані або вважалися ерадикуваними у 71,4% (10/14) пацієнтів, які отримували спарфлоксацин, та у 87,5% (7/8) пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин. Загальні показники успішності у пацієнтів, які отримували бактеріологічну оцінку, для спарфлоксацину (84,6% [137/162]) та ципрофлоксацину (78,6% [121/154]) були статистично еквівалентними (95% ДІ, від -2,5 до 14,5). Переносимість оцінювалася у всіх пацієнтів, які отримували досліджуваний препарат. Загальна частота побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, була порівнянною у 2 групах лікування (26,5% спарфлоксацин, 23,3% ципрофлоксацин). Побічні ефекти, пов'язані з препаратом, з боку травної системи, виникли у 7,1% пацієнтів, які отримували спарфлоксацин, та у 19,0% пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин; Реакції фоточутливості були зареєстровані у 11,1% пацієнтів у групі спарфлоксацину та у 0,7% пацієнтів у групі ципрофлоксацину ($P < 0,001$). Середня зміна інтервалу QTc від початкового рівня до максимального значення під час лікування була більшою в групі спарфлоксацину (9 мілісекунд), ніж у групі ципрофлоксацину (3 мілісекунди) ($P = 0,005$; 95% ДІ, від 0,002 до 0,010). Ефективність спарфлоксацину була порівнянна з ефективністю ципрофлоксацину в лікуванні позалікарняних, ускладнених інфекцій шкіри та шкірних структур, включаючи ті, що спричинені стафілококами, найпоширенішими збудниками. Режим застосування спарфлоксацину один раз на день, високе проникнення в тканини шкіри та покращена активність проти грампозитивних коків роблять його терапевтичною альтернативою ципрофлоксацину для пацієнтів, які не мають ризику реакцій фоточутливості або побічних ефектів, пов'язаних з подовженням інтервалу QTc (Lipsky BA et al, 1999).

Було проведено проспективне, рандомізоване, подвійне сліпе, багатоцентрове дослідження госпіталізованих пацієнтів для порівняння ефективності та безпеки перорального ципрофлоксацину (дозування 750 мг кожні 12 годин) з внутрішньовенним цефотаксимом (дозування 2,0 г кожні 8 годин) як монотерапії для складних інфекцій шкіри та шкірних структур, що потребують госпіталізації. П'ятсот сімдесят пацієнтів були оцінені для аналізу безпеки, а 461 пацієнт - для аналізу ефективності. Найпоширенішими інфекціями були інфіковані виразки та абсцеси. Наприкінці терапії у групі цефотаксиму спостерігалася вища

частота рецидивуючих або персистуючих організмів порівняно з ципрофлоксацином. Побічні реакції, пов'язані з будь-якою терапією, були рідкісними. За збудниками не було відмінностей в активності, за винятком вищої частоти рецидивуючої або персистуючої інфекції *Pseudomonas aeruginosa* у групі цефотаксиму. За діагнозом два препарати мали порівнянну ефективність, за винятком вищої частоти бактеріологічної невдачі у пацієнтів з полімікробними інфікованими виразками у групі цефотаксиму. Для оцінки виникнення резистентності до ципрофлоксацину необхідні масштабніші дослідження. Пероральна терапія ципрофлоксацином є такою ж безпечною та ефективною, як і парентеральний цефотаксим, у лікуванні складних інфекцій шкіри та шкірних структур, а також дає перспективу ранньої виписки зі лікарні та значної економії коштів (Gentry LO et al, 1989).

Інфекції кісток та суглобів

52 пацієнти отримували пероральний ципрофлоксацин. У цьому дослідженні, яке охопило 34 чоловіків та 18 жінок, які завершили терапію та яких можна було обстежити, було 29 пацієнтів з негематогенним остеомієлітом, 20 пацієнтів з інфекціями шкіри або м'яких тканин та 3 пацієнти з інфекціями суглобів. Під час дослідження було виділено 92 ізоляти патогенних факультативних аеробних бактерій, включаючи 37 представників родини Enterobacteriaceae, 30 ізолятів *Staphylococcus aureus* та 21 ізолят *Pseudomonas aeruginosa*, і 88 (96%) ізолятів виявилися чутливими до ципрофлоксацину. З 29 пацієнтів з остеомієлітом у 14 не спостерігався рецидив після спостереження протягом щонайменше 1 року. Загалом, 61% інфекцій були вирішені під час терапії, що оцінювалося як за клінічними, так і за мікробіологічними критеріями. У одного пацієнта розвинувся сепсис, спричинений *Streptococcus salivarius*, під час терапії ципрофлоксацином, а в одного пацієнта розвинувся висип, що вимагало припинення прийому ципрофлоксацину. В іншому випадку серйозних реакцій чи ускладнень не було (Greenberg RN et al, 1987).

Було проведено проспективне рандомізоване порівняння перорального ципрофлоксацину зі стандартними парентеральними методами лікування остеомієліту, спричиненого чутливими організмами, підтвердженого біопсією. Після хірургічного очищення рани пацієнти, які приймали ципрофлоксацин, отримували 750 мг двічі на день, а інші пацієнти отримували цефалоспорин широкого спектру дії або комбінацію нафциліну та аміноглікозиду внутрішньовенно (в/в). У групі ципрофлоксацину було 31 пацієнт, яких можна було оцінити, і які лікувалися в середньому 56 днів, та 28 у групі в/в, які лікувалися в середньому 47 днів. Клінічний успіх становив 24 з 31 (77%) для групи ципрофлоксацину та 22 з 28 (79%) для групи в/в. З семи невдалих випадків у групі ципрофлоксацину один був пов'язаний з персистуючою інфекцією *Klebsiella pneumoniae*, а шість – з рецидивом інфекції протягом 1 року терапії. З шести невдалих випадків у групі в/в. У групі один випадок був спричинений штамом *Enterobacter aerogenes*, який виявився резистентним, а п'ять – рецидивом. Найбільш проблемною етіологією був полімікробний остеомієліт, спричинений *Pseudomonas aeruginosa*, при якому п'ять із шести (83%) режимів лікування виявилися невдалими. Побічні реакції траплялися нечасто, тобто у 1 з 31 (3%) пацієнта, який отримував ципрофлоксацин, та у 4 з 28 (14%) пацієнтів, які отримували внутрішньовенне введення препарату, проте всі реакції відповіли на терапію, і жодна не потребувала відхилення від протоколу. Дані свідчать про те, що пероральна монотерапія ципрофлоксацином є такою ж безпечною та ефективною, як і звичайна парентеральна терапія у випадках остеомієліту, спричиненого чутливими організмами (Gentry LO & Rodriguez GG, 1990).

Було проаналізовано ефективність та безпеку трьох пероральних фторхінолонів (лomeфлoксацину, левофлoксацину та ципрофлoксацину) для лікування хронічного остеомієліту. У двадцяти семи пацієнтів були задокументовані інфекції, спричинені чутливими до хінолонів організмами, і вони отримували або лomeфлoксацин, або левофлoксацин, або ципрофлoксацин. Левофлoксацин був ефективною терапією для 9 з 15 (60%) пацієнтів. Лomeфлoксацин був ефективною терапією для п'яти з семи (71%) пацієнтів, а ципрофлoксацин був ефективною терапією для двох з п'яти пацієнтів (40%). Середній період спостереження становив 11,8 місяців для пацієнтів, які завершили курс терапії, а середня тривалість терапії становила 60,6 днів. Грампозитивні бактерії були виділені у 18 пацієнтів, а 11 пацієнтів одужали. Пероральні фторхінолони можуть бути безпечною та ефективною терапією, якщо їх застосовувати протягом тривалого курсу для лікування інфекцій,

спричинених чутливими грампозитивними та грамнегативними організмами, та в поєднанні з адекватним хірургічним очищенням рани (Greenberg RN et al, 2000).

Довгострокові результати лікування пацієнтів з реактивним артритом (ReA), яких лікували тримісячним курсом ципрофлоксацину або плацебо, аналізували у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні. З 71 пацієнта, включеного до початкового дослідження, 53 погодилися відвідати клініку для обстеження. Двадцять шість з 53 пацієнтів спочатку отримували ципрофлоксацин, а 27 належали до групи плацебо. З них 20 у групі ципрофлоксацину та 25 у групі плацебо були HLA-B27-позитивними. У 11/27 (41%) пацієнтів у початковій групі плацебо тепер розвинулося хронічне ревматичне захворювання, порівняно з лише 2/26 (8%) пацієнтів, які спочатку отримували ципрофлоксацин ($p=0,006$). У двох пацієнтів, які спочатку отримували плацебо, і жодного у групі ципрофлоксацину, розвинувся анкілозуючий спондиліт, а у трьох пацієнтів у початковій групі плацебо, і жодного у групі ципрофлоксацину, спостерігався рецидивуючий передній увеїт. Така ж тенденція спостерігалася при аналізі кількох різних показників. З пацієнтів із хронічною спондилоартропатією 10 у групі плацебо та жоден у групі ципрофлоксацину були HLA-B27-позитивними. Аналіз через 4-7 років після першого реактивного артриту (ReA) свідчить про те, що тримісячний курс антибіотиків у гострій фазі може мати позитивний вплив на довгостроковий прогноз (Yli-Kerttula T et al, 2003).

Ускладнені внутрішньочеревні інфекції

Ципрофлоксацин у комбінації з метронідазолом ефективний для лікування серйозних/ускладнених внутрішньочеревних інфекцій. У цьому багатоцентровому дослідженні внутрішньовенне (в/в) введення ципрофлоксацину/метронідазолу ($n=111$) порівнювали з імipенемом/циластатином ($n=113$) для лікування складних внутрішньочеревних інфекцій. Одна група дослідження включала перехід з в/в на пероральний ципрофлоксацин/метронідазол ($n=106$) після перорального годування та клінічного покращення. Показники успіху (ерадикація бактерій або передбачувана ерадикація) були статистично еквівалентними між групами (в/в ципрофлоксацин/метронідазол = 84%; імipенем/циластатин = 81%; в/в на пероральний ципрофлоксацин/метронідазол = 86%). Наявність ентерококів була пов'язана з невдачею лікування (28% з організмом проти 14% без ентерококів; $p = 0,004$). Активна пероральна терапія в групі, де ципрофлоксацин/метронідазол вводили внутрішньовенно або перорально ($n=46$), складалася приблизно з 5 днів внутрішньовенного введення та 4 днів перорального введення. Пацієнти, обрані для пероральної терапії, зазвичай мали менш гострі захворювання та були молодшими. Ципрофлоксацин у поєднанні з метронідазолом (від внутрішньовенного до перорального введення) є ефективним для лікування серйозних/ускладнених внутрішньочеревних інфекцій (Solomkin JS et al, 1996).

Пероральний ципрофлоксацин у дозах від 0,75 до 2 г на день протягом 8–16 (медіана 10) днів застосовувався як лікування першої лінії при 33 невивраних епізодах перитоніту, пов'язаного з ПАПД, у 20 пацієнтів. Лікування добре переносилося та було ефективним, виліковано 25 епізодів. Лікування було припинено у п'яти епізодах, у чотирьох через резистентні організми, а в іншому – через блювання. У одного пацієнта інфекція рецидивувала двічі під час спостереження, а в одного пацієнта спостерігалася персистуюча інфекція (*Pseudomonas aeruginosa*), незважаючи на клінічне покращення. Рівень ципрофлоксацину в плазмі та діалізаті коливався від 1 до 8 мг/л. Аналіз між 2-м і 4-м днями лікування показав рівноважну концентрацію ципрофлоксацину. Якщо вона виявляється > 7 мг/л, дозу можна зменшити, а якщо < 2 мг/л, дозу слід збільшити. Загалом, один курс перорального ципрофлоксацину був успішним у 76% випадків як лікування першої лінії перитоніту, пов'язаного з ПАПД, спричиненого широким спектром організмів. (Флемінг Л.В. та ін., 1990).

Інфекційна діарея

До поширених збудників діареї мандрівників належать ентеротоксигенна кишкова паличка, кампілобактер, шигели, сальмонела, ієрсинії та багато інших видів. У багатьох випадках причиною є віруси та найпростіші. На щастя, діареї мандрівників зазвичай можна уникнути, ретельно вибираючи продукти харчування та напої. Хоча медикаментозна профілактика зараз не рекомендується, лікування лоперамідом (за відсутності дизентерії) та фторхінолоном,

таким як ципрофлоксацин (500 мг двічі на день протягом одного-трьох днів), зазвичай є безпечним та ефективним у дорослих з діареєю мандрівників. Триметоприм-сульфаметоксазол та доксициклін є альтернативами, але резистентність дедалі більше обмежує їхню корисність. Лікування антибіотиками найкраще проводити у випадках, коли не спостерігається швидкої реакції на лоперамід. Резистентність до антибіотиків зараз широко поширена. Неабсорбуючі антибіотики, імунопрофілактика за допомогою вакцин та біотерапевтичні мікроби, що пригнічують патогенну інфекцію, можуть зрештою витіснити лікування антибіотиками. Тим часом азитроміцин та нові фторхінолони є перспективними як можлива заміна старих препаратів. Зрештою, найкращим рішенням є вдосконалення санітарної інженерії та розвиток безпечного водопостачання (Juckett G, 1999).

Було проведено рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження, щоб визначити, чи є одноразова доза або 2 дози ципрофлоксацину такими ж ефективними, як 5-денна 10-дозова терапія для лікування шигельозу у дорослих чоловіків з помірним або тяжким перебігом захворювання. Загалом було 128 дорослих чоловіків з дизентерією тривалістю менше 96 годин. У всіх з культури калу були виділені організми *Shigella*. Пацієнтів було випадковим чином розподілено на групи, які отримували або одноразову 1-грамову дозу ципрофлоксацину при вступі до дослідження (група одноразової дози; $n = 40$), 1-грамову дозу ципрофлоксацину при вступі та через 24 години (група 2 доз; $n = 43$), або 500 мг ципрофлоксацину кожні 12 годин протягом 5 днів (група 10 доз; $n = 35$). Усі пацієнти були госпіталізовані протягом 6 днів. У 78 пацієнтів, інфікованих видами *Shigella*, відмінними від *Shigella dysenteriae* типу 1, не було виявлено невдалих випадків лікування. Серед 40 пацієнтів, інфікованих *S. dysenteriae* типу 1, лікування виявилось неефективним у 4 з 10 пацієнтів, які отримували одноразову терапію, у 2 з 15 пацієнтів, які отримували 2-дозову терапію, та у жодного з 15 пацієнтів, які отримували 10-дозову терапію ($P = 0,017$, група одноразової терапії порівняно з групою 10 доз; $P = 0,15$ для групи одноразової терапії порівняно з групою 2 доз; $P > 0,2$ для групи 2 доз порівняно з групою 10 доз). Одноразова доза ципрофлоксацину в 1 грам є ефективною терапією для пацієнтів, інфікованих видами *Shigella*, відмінними від *S. dysenteriae* типу 1. Терапія одноразовою дозою поступається 10-дозовій терапії для лікування пацієнтів, інфікованих *S. dysenteriae* типу 1 (Bennish ML et al, 1992).

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження, щоб визначити, чи зменшує емпіричне лікування тяжкого гострого позаликарняного гастроентериту (чотири рідких випорожнення на день протягом > 3 днів) ципрофлоксацином тривалість діареї та інших симптомів, а також визначити, який вплив ципрофлоксацин має на тривалість тривалого фекального носійства шлунково-кишкових патогенів. Загалом для дослідження було залучено 173 пацієнти, які отримували або ципрофлоксацин (500 мг двічі на день), або плацебо протягом 5 днів, протягом яких вони фіксували тривалість діареї та інших симптомів (лихоманка, біль у животі, блювання та міалгія). Зразки калу збирали до лікування та регулярно після лікування для визначення тривалості носійства шлунково-кишкових патогенів. Були проведені тести на чутливість до антибіотиків та визначені мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) ципрофлоксацину. Значне скорочення тривалості діареї та інших симптомів спостерігалось після лікування, незалежно від того, чи був виявлений патоген ($P = 0,0001$). Невдача лікування спостерігалася у 3 з 81 пацієнта в групі ципрофлоксацину та у 17 з 81 пацієнта в групі плацебо. Значні патогени були виявлені у 87% пацієнтів, 85,5% з яких позбулися патогену наприкінці лікування ципрофлоксацином порівняно з 34% тих, хто отримував плацебо. Через шість тижнів після лікування не було різниці між двома групами щодо частоти носійства збудника (12%). Лікування ципрофлоксацином не подовжило носійство. Високий рівень резистентності до ципрофлоксацину (МІК > 32 мг/л) був виявлений у трьох штаммах (4%) видів *Campylobacter* (Dryden MS et al, 1996).

Для визначення ефективності азитроміцину в лікуванні шигельозу було проведено рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження. У дослідженні взяли участь 70 чоловіків із шигельозом, що тривав 72 години або менше. Тридцять чотири пацієнти були випадковим чином розподілені на групи, які отримували 500 мг азитроміцину в перший день дослідження, а потім 250 мг один раз на день протягом 4 днів; 36 пацієнтів отримували 500 мг ципрофлоксацину кожні 12 годин протягом 5 днів. Терапія була клінічно успішною у 28 (82%) пацієнтів, які отримували азитроміцин, та у 32 (89%) пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин (різниця -7% [95% ДІ, -23% до 10%]). Терапія була бактеріологічно

успішною у 32 (94%) пацієнтів, які отримували азитроміцин, та у 36 (100%) пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин (різниця -6% [ДІ, -14% до 2%]). Пікові концентрації азитроміцину в сироватці крові дорівнювали мінімальній інгібуючій концентрації (МІК) штамів *Shigella*, що інфікують, тоді як концентрації ципрофлоксацину в сироватці крові перевищували МІК у 28 разів. Концентрації обох препаратів у калі перевищували МІК більш ніж у 200 разів. Азитроміцин ефективний у лікуванні шигельозу середнього та тяжкого ступеня, спричиненого штамми *Shigella*, стійкими до багатьох лікарських засобів (Khan WA et al, 1997).

Ефективність ципрофлоксацину порівнювали з ефективністю триметоприму-сульфаметоксазолу в плацебо-контрольованому дослідженні 5-денного лікування гострої діареї у 181 дорослого, який нещодавно прибув до Гвадалахари, Мексика. Обидва антимікробні засоби були значно ($p < 0,0001$) ефективнішими, ніж плацебо, при лікуванні діареї, при цьому середня тривалість діареї становила 29, 20 та 81 годину відповідно у групах лікування ципрофлоксацином, триметопримом-сульфаметоксазолом та плацебо. Антимікробні засоби також були ефективнішими, ніж плацебо, при лікуванні діареї, спричиненої ентеротоксигенною кишковою паличкою (*Escherichia coli*), інвазивними ентеропатогенами та невідомими патогенами. Обидва антимікробні засоби були ефективними при лікуванні легкого та середнього та середнього та тяжкого перебігу захворювання, і обидва добре переносилися. Ципрофлоксацин видається логічною альтернативою триметоприму-сульфаметоксазолу при початковому лікуванні гострої діареї мандрівників (Ericsson CD et al, 1987).

Холера

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні, проведеному в центрі лікування діареї в Бангладеш, одноразова доза азитроміцину була ефективнішою в лікуванні тяжкої холери у дорослих чоловіків порівняно з одноразовою дозою ципрофлоксацину. Чоловіків віком від 18 до 60 років (медіанний вік 25 років; $n=198$) з водянистою діареєю тривалістю менше 24 годин, тяжкою дегідратацією, високою швидкістю випорожнення (20 мілілітрів/кілограм (мл/кг) або більше) та позитивним результатом на *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*) O1 або O139 у зразку калу або ректального мазка було рандомізовано для отримання одноразової пероральної дози 1 грама (г) азитроміцину ($n=99$) або 1 г ципрофлоксацину ($n=99$). Пацієнтів госпіталізували на 5 днів, оцінювали життєво важливі показники, наявність водянистого калу, баланс рідини, а також щодня брали посіви калу або ректального мазка. Первинними результатами були клінічний успіх, що визначався як припинення водянистого стільця, та бактеріологічний успіх, що визначався як неможливість виділити холерний вібріон (*V. cholerae*) протягом 48 годин після початку лікування. Хоча між двома групами існували невеликі, але суттєві відмінності в характеристиках до лікування, таких як тривалість захворювання (медіана, 10 проти 7 годин; $p=0,01$) та кількість випорожнень (медіана, 12 проти 10; $p=0,03$), частка пацієнтів з ізолятами холерного вібріону O1 була подібною в обох групах. Аналіз наміру до лікування показав клінічний успіх 73% ($n=71/97$) для групи, яка отримувала азитроміцин, порівняно з клінічним успіхом 27% ($n=26/98$) для групи, яка отримувала ципрофлоксацин (абсолютна різниця, 47%; 95% довірчий інтервал (ДІ), від 33% до 58%; p менше 0,001). Бактеріологічний успіх становив 78% ($n=76/97$) та 10% ($n=10/98$) для груп, що отримували азитроміцин, та ципрофлоксацин, відповідно (абсолютна різниця 68%; 95% ДІ, від 56% до 77%; p менше 0,001). Аналіз пацієнтів, які завершили дослідження, згідно з протоколом, показав подібні результати: клінічний успіх становив 81% ($n=71/88$) та 28% ($n=26/94$) (абсолютна різниця 53%; 95% ДІ від 39% до 64%) для груп, що отримували азитроміцин, та ципрофлоксацин, відповідно, а бактеріологічний успіх становив 86% ($n=76/88$) та 11% ($n=10/94$) (абсолютна різниця 75%; 95% ДІ від 64% до 83%) для груп, що отримували азитроміцин, та ципрофлоксацин, відповідно. Щодо вторинних результатів, проаналізованих за протоколом, у пацієнтів, які отримували азитроміцин, спостерігалася значно коротша тривалість діареї (медіана, 30 проти 78 годин; $p < 0,001$), менша кількість випорожнень (медіана, 36 проти 52; $p < 0,001$), менший об'єм випорожнень (медіана, 114 мл/кг проти 322 мл/кг; $p < 0,001$) та нижча частота блювання (43% проти 67%; $p = 0,002$) порівняно з пацієнтами, які отримували ципрофлоксацин. У пацієнтів обох груп протягом 1-тижневого контрольованого візиту не було виявлено рецидивів діареї або позитивних результатів посівів калу чи мазків з прямої кишки на *V. cholerae* O1 або O139. Хоча всі ізоляти були

чутливими до ципрофлоксацину при тестуванні за допомогою диск-дифузії та E-тесту, медіана мінімальної інгібуючої концентрації (МІК) ципрофлоксацину для *V. cholerae* O1 (0,25 мкг/мл) була в 11-83 рази вищою за МІК, зареєстровані в попередніх дослідженнях у цьому лікувальному центрі, що може пояснити відсутність ефективності ципрофлоксацину, що спостерігалася в цьому дослідженні. Багатовимірний логістично-регресійний аналіз виявив, що отримання терапії ципрофлоксацином є фактором, що прогнозує клінічну невдачу ($p < 0,001$) (Saha D et al, 2006).

Одноразову дозу ципрофлоксацину порівнювали з одноразовою дозою доксицикліну в лікуванні вібріону холери O1 або O139 у 130 чоловіків з помірним або тяжким зневодненням. Пацієнтів рандомізували для отримання 1 грама пероральної дози ципрофлоксацину або одноразової пероральної дози 300 міліграмів доксицикліну. Пацієнти з холерою V O1 мали клінічний успіх у 94% групи ципрофлоксацину та 73% групи доксицикліну, а бактеріологічний успіх – у 95% та 69% відповідно. Пацієнти з холерою V O139 мали подібний успіх між групами лікування, проте бактеріологічний успіх становив 98% у групі ципрофлоксацину та 79% у групі доксицикліну. Тривалість діареї зменшилася в групі ципрофлоксацину у пацієнтів з холерою V O1, проте загальний об'єм водянистого стільця не дуже відрізнявся між групами. Відсоток клінічних невдач у штамах *V cholera* O1, стійких до тетрацикліну, становив 52% у групі доксицикліну та жодної у групі ципрофлоксацину (Khan et al, 1996).

У дітей віком від 2 до 15 років одноразова доза ципрофлоксацину виявилася такою ж або ефективнішою, ніж 3-денний курс 12 доз еритроміцину в лікуванні дитячої холери. Дітей для дослідження відбирали на основі наявності водянистої діареї протягом 24 годин або менше, ідентифікації *V. cholerae* O1 або O139 при первинному мікроскопічному дослідженні калу з подальшим виділенням з культури калу, а також клінічної картини тяжкого зневоднення. Додаткові критерії включали документовану тяжку діарею, що визначалася виділенням рідкого калу 20 мілілітрів/кілограм (мл/кг) або більше протягом 4-годинного періоду спостереження після повної регідратації. Регідратація досягалася протягом 2-4 годин, спочатку використовуючи внутрішньовенний розчин поліелектроліту, а потім розчин для пероральної регідратації на основі рису. Після регідратації 180 дітей, які відповідали критеріям відповідності, були випадковим чином розділені на 2 рівні групи. Одна група отримувала одноразову дозу 20 міліграмів/кілограм (мг/кг) пероральної суспензії ципрофлоксацину (максимальна доза 750 мг), а інша – 12,5 мг/кг пероральної суспензії еритроміцину етилсукцинату (максимальна індивідуальна доза 500 мг) кожні 6 годин протягом 3 днів. Дітей спостерігали в лікарні протягом 5 днів або до зникнення водянистої діареї, залежно від того, що було довше. Первинним результатом був клінічний успіх лікування, що визначався припиненням водянистого стільця протягом 48 годин після початку лікування препаратом та відсутністю рецидивів протягом наступних 72 годин. Зі 180 дітей 162 дитини завершили дослідження. Успіх лікування був досягнутий у 60% (47 з 78) у групі ципрофлоксацину порівняно з 55% (46 з 84) у групі еритроміцину ($p = 0,58$). Хоча тривалість діареї не відрізнялася між групами, діти в групі ципрофлоксацину мали значно менше випорожнень (15 проти 21) та менший загальний середній об'єм випорожнень (152 мл/кг проти 196 мл/кг), ніж діти, які отримували еритроміцин ($p = 0,05$). Крім того, блювання спостерігалася у 59% дітей у групі ципрофлоксацину порівняно з 74% у групі еритроміцину (різниця 16%; 95% ДІ, 2%-29%). Загалом, 69 зі 162 дітей не відповіли на лікування, і це були переважно діти молодшого віку, з меншою вагою при госпіталізації відповідно до віку, з більшим об'ємом випорожнень протягом періоду спостереження та з меншим набором ваги під час дослідження. Під час двох подальших візитів після дослідження через 10-14 днів та 4-6 тижнів не було виявлено жодних випадків водянистої діареї або збільшення частоти випорожнень після виписки. Ознаки артропатії або суглобових симптомів також були відсутні під час фізикального огляду під час дослідження та під час подальших візитів (Saha D et al, 2005).

Черевний тиф (кишкова лихоманка)

Для порівняння клінічної та бактеріологічної ефективності азитроміцину та ципрофлоксацину при черевному тифі, 123 дорослих з лихоманкою та ознаками неускладненого черевного тифу було включено до рандомізованого дослідження. Культури крові були позитивними на

Salmonella typhi у 59 пацієнтів та на *S. paratyphi A* у 3 випадках; культури калу були позитивними на *S. typhi* в 11 випадках та на *S. paratyphi A* в 1 випадку. Множинна лікарська стійкість (МЛС; стійкість до ампіциліну, хлорамфеніколу та триметоприму-сульфаметоксазолу) була присутня в ізолятах 21 з 64 пацієнтів з позитивними культурами. З цих 64 пацієнтів 36 отримували 1 г азитроміцину перорально один раз у перший день, а потім 500 мг перорально один раз на день протягом наступних 6 днів; 28 пацієнтів отримували 500 мг ципрофлоксацину перорально двічі на день протягом 7 днів. Посів крові повторювали на 4-й та 10-й дні після початку терапії, а посів калу – на 4-й, 10-й та 28-й дні після початку терапії. Стан усіх пацієнтів в обох групах покращився під час терапії, і вони одужали. Зниження температури (максимальна добова температура ≤ 38 градусів Цельсія) спостерігалось в такі терміни [середнє значення \pm стандартне відхилення (діапазон)] після початку терапії: $3,8 \pm 1,1$ (від 2 до 7) днів з азитроміцином та $3,3 \pm 1,0$ (від 1 до 5) днів з ципрофлоксацином. Рецидивів не виявлено. Посів крові та калу під час та після терапії був негативним у всіх випадках, за винятком одного пацієнта, який отримував азитроміцин, у якого посів крові був позитивним на 4-й день. Ці результати показали, що азитроміцин та ципрофлоксацин були однаково ефективними, як клінічно, так і бактеріологічно, проти черевного тифу, спричиненого як чутливими організмами, так і MDR *S. typhi* (Girgis NI et al, 1999).

Було проведено рандомізоване контрольоване дослідження за участю 55 дорослих пацієнтів з кишковою лихоманкою для порівняння ципрофлоксацину та хлорамфеніколу. Були проведені посіви крові та кісткового мозку, а також профілі цитокінів під час терапії для порівняння клінічної та бактеріологічної ефективності цих препаратів. Усіх пацієнтів було випадковим чином розподілено на групи, які приймали хлорамфенікол (500 мг чотири рази на день перорально) протягом 14 днів або ципрофлоксацин (500 мг двічі на день перорально) протягом 7 днів. У кожній групі лікування пацієнтів згодом рандомізували на групи, у яких проводили посіви крові та кісткового мозку після 3 або 5 днів лікування. Двадцять сім пацієнтів отримували хлорамфенікол, а 28 – ципрофлоксацин. Дві групи були подібними за вихідними характеристиками. Істотних відмінностей у клінічному одужанні та часі до зниження температури виявлено не було. Усі виділені штами були чутливими до обох антибіотиків. Хоча ципрофлоксацин був ефективнішим у знищенні сероварів *Salmonella enterica Typhi* та *Paratyphi A* з кісткового мозку, ніж хлорамфенікол, все ж спостерігалася вражаюча персистенція *Salmonella* в культурі кісткового мозку (67%). У пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, пригнічена здатність до вироблення цитокінів демонструвала тенденцію до більш ранньої нормалізації, ніж у пацієнтів, які отримували хлорамфенікол (Gasem MH et al, 2003).

Неускладнена гонорея шийки матки та уретри

Було проведено рандомізоване багатоцентрове сліпе дослідження для порівняння ефективності цефуроксиму аксетилу та ципрофлоксацину для лікування пацієнтів з неускладненою гонореєю, спричиненою пеніциліназопродукуючим штамом *Neisseria gonorrhoeae* (PPNG). Загалом 832 пацієнти (434 жінки та 398 чоловіків) отримали одноразову пероральну дозу цефуроксиму аксетилу (1000 мг [417 пацієнтів]) або ципрофлоксацину (500 мг [415 пацієнтів]). *N. gonorrhoeae* було ерадиковано з шийки матки у 114 зі 118 (97%) та 118 зі 119 (99%) жінок, які отримували цефуроксим аксетил та ципрофлоксацин відповідно ($P = 0,213$), а з уретри у 154 зі 166 (93%) та 171 зі 171 (100%) пацієнтів чоловічої статі, які отримували цефуроксим аксетил та ципрофлоксацин відповідно ($P < 0,001$). Обидва методи лікування були ефективними в ерадикації *N. gonorrhoeae* у жінок з інфекціями прямої кишки (цефуроксим аксетил, 29 з 30 [97%]; ципрофлоксацин, 25 з 25 [100%]; $P = 1,00$). У невеликій кількості пацієнтів цефуроксиму аксетил був менш ефективним, ніж ципрофлоксацин, у лікуванні чоловіків з фарингеальними інфекціями (ерадикація у 4 з 10 та у 8 з 8 пацієнтів відповідно; $P = 0,013$). ППНГ був ерадикований з шийки матки у 22 з 23 (96%) та 32 з 32 (100%) пацієнок жіночої статі, які отримували цефуроксиму аксетил та ципрофлоксацин відповідно ($P = 0,418$), та з уретри у 35 з 36 (97%) та 34 з 34 (100%) пацієнтів чоловічої статі, які отримували цефуроксиму аксетил та ципрофлоксацин відповідно ($P = 1,00$). Частота побічних ефектів, пов'язаних з препаратом, була подібною для обох досліджуваних препаратів. Таким чином, лікування одноразовою пероральною дозою цефуроксиму аксетилу є таким же ефективним, як і лікування одноразовою пероральною дозою ципрофлоксацину, для

ерадикації ППНГ у чоловіків та жінок з неускладненою гонореею (уретральною та ендоцервікальною), і обидва режими добре переносяться. Однак у цьому дослідженні цефуроксиму аксетил був менш ефективним, ніж ципрофлоксацин, у лікуванні уретральних гонококових інфекцій у пацієнтів чоловічої статі, хоча обидва досліджувані препарати були високоефективними у лікуванні цервікальних гонококових інфекцій у пацієнтів жіночої статі (Thorpe EM et al, 1996).

Було проведено подвійне сліпе рандомізоване міжнародне багатоцентрове дослідження для порівняння ефективності та безпеки спарфлоксацину 200 мг та ципрофлоксацину 250 мг як одноразової пероральної дози для лікування гострої гонореї у чоловіків. Загалом було включено 238 пацієнтів, з яких 191 підлягав оцінці на первинну ефективність (ерадикація *Neisseria gonorrhoeae*). Під час подальшого спостереження 99% (96/97) пацієнтів, які отримували спарфлоксацин, мали негативний результат посіву порівняно з 98% (92/94) у групі ципрофлоксацину. Троє з чотирьох пацієнтів, у яких під час подальшого спостереження були виявлені гонококи, зізналися, що мали незахищений статевий акт після лікування та, ймовірно, мали реінфекцію. Частота постгонококового уретриту становила 26% в обох групах, хоча *Chlamydia trachomatis* була виділена лише у 4% пацієнтів під час включення. Обидва препарати добре переносилися. Одноразові пероральні дози спарфлоксацину 200 мг та ципрофлоксацину 250 мг однаково ефективні в лікуванні гострої гонореї у чоловіків (Moï H et al, 1996).

Хоча жінки несуть основний тягар захворюваності, пов'язаної з гонококовою інфекцією, було проведено небагато масштабних досліджень лікування гонореї у жінок. У багатоцентровому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 181 жінка з неускладненою гонореею, що підлягала оцінці, отримувала лікування ципрофлоксацином (250 мг перорально; 94 жінки) або цефтріаксоном (250 мг внутрішньом'язово; 87 жінок). Двадцять чотири відсотки учасниць були інфіковані стійкою до антибіотиків *Neisseria gonorrhoeae*. Гонорея шийки матки була вилікувана у 100% (93 з 93) жінок, які отримували ципрофлоксацин, та у 99% (83 з 84) жінок, які отримували цефтріаксон. Усі фарингеальні (n = 5) або ректальні (n = 20) інфекції, які отримували ципрофлоксацин, були вилікувані, як і пацієнти з фарингеальною (n = 6) або ректальною (n = 21) інфекцією, які отримували цефтріаксон. Середньгеометричні значення МІК (діапазон) для 248 ізолятів, отриманих до лікування, становили: пеніцилін – 0,28 (від 0,015 до 8,0); тетрациклін – 0,46 (від 0,06 до 4); ципрофлоксацин – 0,003 (від 0,002 до 0,015); та цефтріаксон – 0,004 (від 0,001 до 0,125) мкг/мл. Обидва препарати добре переносилися. Незважаючи на високу поширеність антибіотикорезистентних гонококів у цих популяціях, пероральний прийом ципрофлоксацину у дозі 250 мг був таким же ефективним, як ін'єкція цефтріаксону (Hook EW 3rd et al, 1993).

У подвійному сліпому порівняльному дослідженні 100 чоловіків з неускладненою гонореею, спричиненою бета-лактамазо-негативною *Neisseria gonorrhoeae*, отримували одноразову перорально дозу 0,25 г ципрофлоксацину або 3,5 г ампіциліну плюс 1,0 г пробенециду. Уретральна інфекція була ліквідована у всіх 49 чоловіків, які отримували ципрофлоксацин, та у 47 (92%) з 51 чоловіків, які отримували ампіцилін-пробенецид (P = 0,12). Середньгеометричні мінімальні інгібуючі концентрації (МІК) для ізолятів до лікування становили 0,008 мкг ципрофлоксацину на мл, 0,09 мкг пеніциліну G на мл, 0,52 мкг тетрацикліну на мл та 23,5 мкг спектиноміцину на мл. Інфекція *Chlamydia trachomatis* зберігалася у 10 з 11 чоловіків, які отримували ципрофлоксацин, та у 11 з 14 чоловіків, які отримували ампіцилін-пробенецид. Одноразова доза ципрофлоксацину 0,25 г була ефективною для лікування неускладненої гонореї уретри у чоловіків, але вона не знищила коінфекцію з *C. trachomatis* (Roddy RE et al, 1986).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

| Ризик | Що відомо | Запобігання |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Порушення серцевого ритму (подовження інтервалу QTc)</p> | <p>Ципрофлоксацин може спричиняти потенційно небезпечні для життя зміни на ЕКГ, тобто подовження інтервалу QT, тобто уповільнення проведення електричних сигналів у серці. Пацієнти літнього віку та жінки можуть бути більш чутливими до препаратів, що подовжують інтервал QTc. Тому слід бути обережними при застосуванні фторхінолонів, включаючи ципрофлоксацин, у цих групах пацієнтів.</p> | <p>Пацієнти, які народилися з будь-яким захворюванням з порушенням серцевого ритму (що спостерігається на ЕКГ, електричному записі серця), мають сольовий дисбаланс у крові (особливо низький рівень калію або магнію в крові), мають дуже повільний серцевий ритм (так званий «брадикардія»), мають слабке серце (серцева недостатність), мають в анамнезі порушення серцевого ритму або пацієнти, які приймають інші ліки, що призводять до аномальних змін на ЕКГ, повинні бути обережними при застосуванні Ципрофлоксацину Оріон. Пацієнти, які наразі приймають будь-які ліки, що знижують рівень калію в крові, повинні проконсультуватися з лікарем перед прийомом Ципрофлоксацину Оріон. Якщо у пацієнта виникає серцебиття або нерегулярне серцебиття під час лікування, пацієнт повинен негайно повідомити про це лікаря. Лікар може провести ЕКГ для вимірювання серцевого ритму пацієнта.</p> |
| <p>Гіперчутливість (алергічні реакції)</p> | <p>Реакції гіперчутливості/алергічні реакції можуть виникнути після одноразового прийому ципрофлоксацину та бути небезпечними для життя.</p> | <p>Пацієнтам, які мають алергію на ципрофлоксацин, інші хінолонові антибіотики або будь-яку з допоміжних речовин препарату, не слід приймати цей препарат. Якщо з'являться симптоми гострої серйозної алергічної реакції, лікування слід припинити та негайно звернутися до лікаря. Симптомами можуть бути, наприклад, стискання в грудях, запаморочення, нудота або непритомність, або запаморочення при вставанні.</p> |
| <p>Діарея, пов'язана з антибіотиками, включаючи псевдомембранозний коліт (важке запалення кишечника)</p> | <p>Діарея може розвинутиися під час прийому антибіотиків, включаючи ципрофлоксацин, і навіть через кілька тижнів після припинення антибіотикотерапії. У важких випадках стан може загрожувати життю.</p> | <p>Якщо діарея стає сильною або постійною, або якщо у калі з'являється кров чи слиз, терапію ципрофлоксацином слід негайно припинити та звернутися до лікаря. Не слід приймати ліки, що зупиняють або уповільнюють випорожнення кишечника.</p> |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Токсичність для печінки (гепатотоксичність)</p> | <p>При застосуванні ципрофлоксацину повідомлялося про випадки раптового запалення печінки з вираженими симптомами, що потенційно призводять до печінкової недостатності (включаючи випадки, що призводять до смерті).</p> | <p>Ципрофлоксацин не слід застосовувати пацієнтам з порушенням функції печінки та пацієнтам зі значно підвищеним рівнем печінкових ферментів. Пацієнтам слід звернутися до лікаря перед продовженням лікування, якщо з'являються ознаки та симптоми раптового захворювання печінки з вираженими симптомами, такими як швидко розвивається слабкість, пов'язана з жовтяницею (жовтіння шкіри та білків очей), темна сеча, схильність до кровотеч або печінкова енцефалопатія (стан, що спричиняє тимчасове погіршення функції мозку у людей із запущеними захворюваннями печінки). У випадках, коли виникають ознаки порушення функції печінки, слід проводити печінкові проби/дослідження.</p> |
| <p>Загострення міастенії гравіс (неврологічний стан, що викликає м'язову слабкість).</p> | <p>Симптоми міастенії гравіс можуть загострюватися під час терапії ципрофлоксацином.</p> | <p>Ципрофлоксацин слід застосовувати з обережністю пацієнтам з міастенією гравіс.</p> |
| <p>Запалення сухожилля (тендиніт) та розрив</p> | <p>Запалення та розрив сухожилля (особливо ахіллового сухожилля), іноді з обох боків, можуть виникати при терапії хінолонами, включаючи ципрофлоксацин, навіть протягом 48 годин від початку лікування, а також повідомлялося про випадки, коли вони тривали до кількох місяців після припинення терапії. Ризик тендиніту та розриву сухожилля підвищується у пацієнтів літнього віку та у тих, хто одночасно лікується кортикостероїдами.</p> | <p>Пацієнтам із захворюваннями/порушеннями сухожилля в анамнезі, пов'язаними з лікуванням хінолонами, зазвичай не слід приймати ципрофлоксацин. При перших ознаках болю або запалення пацієнти повинні припинити лікування ципрофлоксацином, забезпечити спокій уражених кінцівок (кінцівкам) та негайно звернутися до лікаря, щоб розпочати відповідне лікування (наприклад, іммобілізацію) ураженого сухожилля.</p> |
| <p>Судоми</p> | <p>Відомо, що хінолонові антибіотики, такі як левофлоксацин, можуть викликати судоми.</p> | <p>Пацієнтам, які страждають на епілепсію або стан, що підвищує ризик виникнення судом, слід проконсультуватися з лікарем перед прийомом ципрофлоксацину. Якщо у них з'являються судоми, пацієнт повинен припинити прийом цього препарату та негайно звернутися до лікаря.</p> |

| | | |
|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Психічні розлади (психічні реакції) | Психічні реакції можуть виникати навіть після першого застосування ципрофлоксацину. У рідкісних випадках депресія або психоз можуть прогресувати до суїцидальних думок/ідей, що кульмінацією є спроба самогубства або завершене самогубство. У разі виникнення таких випадків прийом ципрофлоксацину слід припинити. | Якщо спостерігаються серйозні зміни психічного стану, пацієнту слід припинити прийом цього препарату та негайно звернутися до лікаря. |
| Нервовий розлад (периферична нейропатія) | У пацієнтів, які отримували ципрофлоксацин, повідомлялося про випадки полінейропатії (нервового захворювання, що вражає кілька нервів) з неврологічними симптомами, такими як біль, печіння, сенсорні порушення або м'язова слабкість, окремо або в поєднанні. | Ципрофлоксацин слід припинити пацієнтам, у яких спостерігаються симптоми нейропатії, включаючи біль, печіння, поколювання, оніміння та/або слабкість, щоб запобігти розвитку незворотного стану. |
| Фотосенсибілізація | Було показано, що ципрофлоксацин викликає реакції фотосенсибілізації. | Пацієнтам, які приймають ципрофлоксацин, слід уникати прямого впливу інтенсивного сонячного світла або ультрафіолетового опромінення, а також солярію під час лікування. |
| Захворювання крові (гемолітичні розлади) | Повідомлялося про анемію, спричинену лізисом еритроцитів (гемолітична анемія), пов'язану з терапією ципрофлоксацином. | Для раннього виявлення можливих побічних ефектів можна здати аналізи крові. |
| Захворювання суглобів (артропатія) у дітей та підлітків | Було показано, що ципрофлоксацин викликає захворювання суглобів, що несуть вагу, у незрілих тварин. Дані безпеки рандомізованого подвійного сліпого дослідження застосування ципрофлоксацину у дітей виявили випадки підозри на артропатію, пов'язану з препаратом. | Застосування ципрофлоксацину дітям та підліткам повинно здійснюватися відповідно до наявних офіційних рекомендацій. Лікування ципрофлоксацином повинні розпочинати лише лікарі, які мають досвід лікування муковісцидозу та/або тяжких інфекцій у дітей та підлітків. Лікування слід розпочинати лише після ретельної оцінки співвідношення користі та ризику через можливі побічні ефекти, пов'язані з суглобами та/або навколишніми тканинами. |

Важливі потенційні ризики

| Ризик | Що відомо |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антагоністи вітаміну К | Супутнє застосування ципрофлоксацину з антагоністами вітаміну К може посилювати його антикоагулянтну дію. Повідомлялося про підвищену активність пероральних антикоагулянтів у пацієнтів, які приймають антибактеріальні засоби, зокрема |

| | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | фторхінолони. Ризик може змінюватися залежно від основної інфекції, віку та загального стану пацієнта, тому внесок ципрофлоксацину у збільшення МНО (міжнародного нормалізованого співвідношення) важко оцінити. Рекомендується часто контролювати МНО під час та невдовзі після одночасного застосування ципрофлоксацину з антагоністом вітаміну К (наприклад, варфарином, аценокумаролом, фенпрокумоном або флуїндіоном). |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Відсутня інформація

| Відсутня інформація | Що відомо |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Застосування під час вагітності | У молодих тварин та тварин у пренатальному періоді, які зазнали впливу хінолонів, спостерігався вплив на незрілий хрящ, тому не можна виключати, що препарат може спричинити пошкодження суглобового хряща у незрілому організмі людини/плоді. Як запобіжний захід, бажано уникати застосування ципрофлоксацину під час вагітності. |
| Застосування під час лактації | Ципрофлоксацин виділяється з грудним молоком. Через потенційний ризик пошкодження суглобів у новонароджених, ципрофлоксацин не слід застосовувати під час грудного вигодовування. |

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)

Перш ніж отримувати йопамідол, поговоріть зі своїм лікарем або персоналом рентгенологічного відділення/радіологом.

Ви повинні повідомити персонал рентгенологічного відділення, якщо у вас є щось із переліченого:

- будь-який тип захворювання щитовидної залози (наприклад, гіпертиреоз)
- алергія в анамнезі або схильність до розвитку реакцій гіперчутливості (наприклад, якщо у вас сінна лихоманка, астма або екзема)
- проблеми із серцем або кровообігом, оскільки в рідкісних випадках алергічної реакції вона, швидше за все, буде серйозною або летальною.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

| Версія | Дата | Проблема безпеки | Коментар |
|---------------|---------------|------------------|---------------|
| Не застосовно | Не застосовно | Не застосовно | Не застосовно |