

Состав

действующее вещество: ciprofloxacin;

1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит ципрофлоксацина 500 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, крахмал кукурузный, кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

покрытие: гипромеллоза; полиэтиленгликоль 6000; титана диоксид (E171).

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки овальной формы с двояковыпуклой поверхностью, покрытые оболочкой белого цвета, с риской на одной стороне.

Фармакотерапевтическая группа

Антибактериальные средства для системного применения. Группа фторхинолонов. Код АТХ J01M A02.

Фармакодинамика

Бактерицидное действие ципрофлоксацина как фторхинолонового антибактериального средства обусловлено способностью угнетать топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу и топоизомеразу IV), которые являются необходимыми для многих процессов жизненного цикла ДНК, таких как репликация, транскрипция, репарация и рекомбинация.

Фармакокинетические/фармакодинамические взаимосвязи

Эффективность главным образом зависит от соотношения максимальной концентрации в сыворотке крови (C_{max}) и минимальной ингибиторной концентрации (МИК) ципрофлоксацина для бактериального патогена и от значения площади под кривой (AUC) и МИК.

Механизм резистентности

Резистентность к ципрофлоксацину *in vitro* обычно связана с мутациями сайта-мишени, возникающими в топоизомеразе IV и ДНК-гиразе путем

многоступенчатых мутаций. Степень перекрестной резистентности между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами, которые являются следствием вышеуказанного, бывает разной. Единичные мутации, как правило, не приводят к клинической резистентности, однако множественные мутации обычно вызывают клиническую резистентность к нескольким или ко всем представителям класса фторхинолонов.

Такие механизмы резистентности, как непроницаемость и/или эффлюксный насос, могут оказывать разное влияние на чувствительность к фторхинолонам, которая зависит от физико-химических свойств разных представителей указанного класса и сродства транспортных систем для каждого действующего вещества. Все *in vitro* механизмы резистентности в общем наблюдаются в клинических изолятах. Механизмы резистентности, которые инактивируют другие антибактериальные средства, такие как барьер проницаемости (присущее для *Pseudomonas aeruginosa*), и эффлюксные механизмы могут влиять на чувствительность к ципрофлоксацину.

Сообщалось о развитии плазмидопосредованной резистентности, кодируемой *qnr* геном.

Спектр антибактериальной активности

Контрольные точки отделяют чувствительные штаммы от штаммов со средней чувствительностью, а последние – от резистентных штаммов.

Таблица 1

Рекомендации EUCAST

Микроорганизмы	Чувствительные	Резистентные
<i>Enterobacteriaceae</i>	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	£ 1 мг/л	> 1 мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i>	£ 0,5 мг/л	> 0,5 мг/л

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	£ 0,03 мг/л	> 0,06
Не связанные с видами контрольные точки *	£ 0,5 мг/л	> 1 мг/л

¹ *Staphylococcus spp.* – контрольные точки для ципрофлоксацина касаются терапии с применением высоких доз.

* Не связанные с видами контрольные точки были определены главным образом на основе данных соотношения фармакокинетических и фармакодинамических данных и не зависят от МИК для отдельных видов. Они используются только для видов, не имеющих собственных контрольных точек, а не для тех видов, у которых проведение теста на чувствительность не рекомендуется.

Распространение приобретенной резистентности выделенных видов может варьировать в зависимости от местности и времени, поэтому необходима локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. В случае необходимости следует обратиться за консультацией к специалистам, когда местное распространение резистентности приобрело такой уровень, что польза от применения средства, по крайней мере относительно некоторых видов инфекций, является сомнительным.

К ципрофлоксацину в общем чувствительны такие рода и виды бактерий (для вида *Streptococcus* см. раздел «Особенности применения»).

Чувствительные (обычно) виды микроорганизмов
<u>Аэробные грамположительные микроорганизмы</u>
<i>Bacillus anthracis</i> (1)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Aeromonas spp.

Brucella spp.

Citrobacter koseri

Francisella tularensis

Haemophilus ducreyi

*Haemophilus influenzae**

Legionella spp.

*Moraxella catarrhalis**

Neisseria meningitidis

Pasteurella spp.

*Salmonella spp.**

*Shigella spp.**

Vibrio spp.

Yersinia pestis

Анаэробные микроорганизмы

Mobiluncus

Другие микроорганизмы

Chlamydia trachomatis (\$)

Chlamydia pneumoniae (\$)

Mycoplasma hominis (\$)

Mycoplasma pneumoniae (\$)

Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Enterococcus faecalis (\$)

*Staphylococcus spp.** (2)

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Acinetobacter baumannii⁺

Burkholderia cepacia⁺⁺

Campylobacter spp.⁺⁺

*Citrobacter freundii**

Enterobacter aerogenes

*Enterobacter cloacae**

*Escherichia coli**

Klebsiella oxytoca

*Klebsiella pneumoniae**

*Morganella morganii**

*Neisseria gonorrhoeae**

*Proteus mirabilis**

*Proteus vulgaris**

Providencia spp.

*Pseudomonas aeruginosa**

Pseudomonas fluorescens

*Serratia marcescens**

Анаэробные микроорганизмы

Peptostreptococcus spp.

Propionibacterium acnes

Микроорганизмы, изначально резистентные к ципрофлоксацину

Аэробные грамположительные микроорганизмы

Actinomyces

Enterococcus faecium

Listeria monocytogenes

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы

Stenotrophomonas maltophilia

Анаэробные микроорганизмы

За исключением обозначенных выше

Другие микроорганизмы

Mycoplasma genitalium

Ureaplasma urealyticum

* Клиническая эффективность продемонстрирована для чувствительных изолятов, подтвержденным клиническим показаниям

+ Показатель резистентности $\geq 50\%$ в одной или более стран ЕС.

(§) Естественная средняя чувствительность в случае отсутствия приобретенного м

резистентности

(1) Были проведены исследования на экспериментальных животных с инфицированием воздушно-капельным путем спорами *Bacillus anthracis*; эти исследования доказывают, что прием антибиотиков сразу же после контакта с патогеном помогает избежать заболевания, еще до достижения уменьшения количества спор ниже инфицируемой дозы. Рекомендации относительно применения ципрофлоксацина базируются преимущественно на данных чувствительности животных вместе с ограниченными данными, полученными у людей. Лечение длительностью в месяц пероральной формой ципрофлоксацина в дозе 500 мг дважды в сутки считается эффективным для предупреждения инфицирования сибирской язвой у взрослых. Врачи должны обратиться к национальным и/или международным протоколам лечения сибирской язвы.

(2) Метициллинрезистентный *S. aureus* очень часто является одновременно резистентным к фторхинолонам. Показатель резистентности к метициллину среди всех видов стафилококков составляет приблизительно 20-50 % и является обычно высоким в госпитальных изолятах.

Доклинические данные по безопасности.

Доклинические данные не обнаруживают особой опасности для человека на основании общепринятых исследований токсичности однократной дозы, токсичности повторных доз, канцерогенного потенциала или репродуктивной токсичности.

Фармакокинетика

Абсорбция.

После перорального применения таблеток ципрофлоксацина в дозе 250 мг, 500 мг и 750 мг ципрофлоксацин быстро и хорошо всасывается, преимущественно из верхнего отдела тонкого кишечника. Максимальная концентрация в сыворотке крови достигается через 1-2 часа.

Однократная доза 100-750 мг приводила к дозозависимой максимальной сывороточной концентрации в диапазоне 0,56-3,7 мг/л. Сывороточная концентрация возрастает пропорционально при дозе до 1000 мг.

Абсолютная биодоступность препарата составляет 70-80 %. При применении перорально 500 мг ципрофлоксацина каждые 12 часов общая площадь под кривой концентрация/время, была эквивалентной таковой после внутривенной инфузии 400 мг ципрофлоксацина, которую осуществляли в течение 60 минут каждые 12 часов.

Распределение.

Процент связывания ципрофлоксацина с белками незначительный (20-30 %). Ципрофлоксацин находится в плазме крови преимущественно в неионизированной форме и имеет значительный объем распределения в состоянии стойкого равновесия, который составляет 2-3 л/кг массы тела; достигает высоких концентраций в разных тканях, например в легких (эпителиальная жидкость, альвеолярные макрофаги, образцы биопсии), синусах, воспаленных поврежденных тканях и в тканях мочеполовых органов (моча, простата, эндометрий), где общая концентрация превышает такую в плазме крови.

Биотрансформация.

Были зафиксированы низкие концентрации таких четырех метаболитов: дезэтиленципрофлоксацина (M_1), сульфоципрофлоксацина (M_2), оксоципрофлоксацина (M_3) и формилципрофлоксацина (M_4). Метаболиты демонстрируют *in vitro* антимикробную активность, но в меньшей степени, чем исходное соединение.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP4501A2.

Выведение.

Ципрофлоксацин выделяется преимущественно в неизмененном виде почками и в меньшей степени – через кишечник. Период полувыведения из плазмы крови у лиц с нормальной почечной функцией – приблизительно 4-7 часов.

Таблица 2

Выведение ципрофлоксацина (% дозы) при пероральном применении		
Вещество	Пути выведения	
	с мочой	с фекалиями

Ципрофлоксацин	44,7	25,0
Метаболиты (M ₁ -M ₄)	11,3	7,5

Почечный клиренс составляет 180-300 мл/кг/час, а общий клиренс – 480-600 мл/кг/час. Ципрофлоксацин подлежит клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. При серьезном нарушении почечной функции период полувыведения ципрофлоксацина составляет до 12 часов.

Непочечный клиренс ципрофлоксацина объясняется, в первую очередь, трансинтестинальной секрецией и метаболизмом. 1 % дозы выделяется через желчные пути. Ципрофлоксацин в высокой концентрации присутствует в желчи.

Дети.

Фармакокинетические данные относительно детей ограничены. В ходе исследований с участием детей не наблюдалось возрастной зависимости C_{max} и AUC (у детей от 1 года). После многократного применения препарата (10 мг/кг 3 раза в сутки) значительного повышения C_{max} и AUC не наблюдалось. У детей до 1 года с тяжелым сепсисом показатель C_{max} составлял 6,1 мг/л (диапазон 4,6-8,3 мг/л) после 1-часовой внутривенной инфузии в дозе 10 мг/кг. Этот показатель составлял 7,2 мг/л (диапазон 4,7-11,8 мг/л) у детей от 1 до 5 лет. Значения AUC составляли 17,4 мг*ч/л (диапазон 11,8-32,0 мг*ч/л) и 16,5 мг*ч/л (диапазон 11-23,8 мг*ч/л) в соответствующих возрастных группах. Эти значения находятся в пределах нормы, которая была зафиксирована у взрослых при терапевтической дозе. В соответствии с фармакокинетическим анализом педиатрических больных с разными инфекциями прогнозируемый средний период полувыведения у детей составляет приблизительно 4-5 часов, а биодоступность суспензии для перорального применения – от 50 до 80 %.

Показания

Ципрофлоксацин показан для лечения следующих бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к нему возбудителями.

Взрослые.

Инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких;
- бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе или при бронхоэктазах;

- пневмония.

Хронический гнойный отит среднего уха.

Обострение хронического синусита, особенно если он вызван грамотрицательными бактериями.

Инфекции мочевого тракта.

Инфекционные поражения половой системы:

- гонококковый уретрит и цервицит, вызванный чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*;
- орхоэпидидимит, в частности вызванный чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*;
- воспалительные заболевания тазовых органов, в частности вызванные чувствительными штаммами *Neisseria gonorrhoeae*.

Инфекции пищеварительного тракта (например диарея путешественников).

Интраабдоминальные инфекции.

Инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями.

Тяжелое течение отита наружного уха.

Инфекции костей и суставов.

Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*.

Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно применять для ведения пациентов с нейтропенией и гипертермией в случае подозрения на лихорадку бактериального инфекционного генеза в указанной категории пациентов.

Дети.

- Бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе, вызванные синегнойной палочкой (*Pseudomonas aeruginosa*)
- Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.
- Легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение).

Ципрофлоксацин можно также применять для лечения тяжелых инфекций у детей, когда врач считает это необходимым.

Лечение должен начинать врач, имеющий опыт лечения кистозного фиброза и/или тяжелых инфекций у детей (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим препаратам группы фторхинолонов, или к любому из вспомогательных веществ препарата.
- Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других средств на ципрофлоксацин.

Препараты, удлиняющие интервал QT.

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует назначать с осторожностью пациентам, которые получают препараты, удлиняющие интервал QT (например антиаритмические средства класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотики) (см. раздел «Особенности применения»).

Формирование хелатного комплекса.

При одновременном применении ципрофлоксацина (перорально) и лекарственных средств, содержащих многовалентные катионы и минеральные добавки (например кальций, магний, алюминий, железо), фосфатсвязывающих полимеров (например севеламер или карбонат лантана), сукральфатов или антацидов, а также препаратов с большой буферной емкостью (таких как диданозин в таблетках), содержащих магний, алюминий или кальций, абсорбция ципрофлоксацина снижается. В связи с этим ципрофлоксацин следует принимать или за 1-2 часа до, или по крайней мере через 4 часа после приема этих препаратов. Данное ограничение не касается антацидов, которые относятся к классу блокаторов H_2 -рецепторов.

Пищевые, в т. ч. молочные, продукты.

Кальций в составе пищевых продуктов в незначительной степени влияет на абсорбцию. Однако следует избегать одновременного приема ципрофлоксацина и молочных или обогащенных минералами продуктов (таких как молоко, йогурт, апельсиновый сок с повышенным содержанием кальция), потому что абсорбция ципрофлоксацина может снижаться.

Пробенецид.

Пробенецид влияет на почечную секрецию ципрофлоксацина. Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Метоклопрамид.

Метоклопрамид ускоряет всасывание ципрофлоксацина (пероральной формы), в результате чего достижение максимальной концентрации в плазме крови происходит быстрее. Не отмечено влияния на биодоступность ципрофлоксацина.

Омепразол.

Одновременное применение ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих омепразол, приводит к незначительному снижению $C_{\max}$ и AUC ципрофлоксацина.

Влияние ципрофлоксацина на другие лекарственные средства.

Тизанидин.

Тизанидин нельзя применять одновременно с ципрофлоксацином (см. раздел «Противопоказания»). Известно, что при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови (увеличение $C_{\max}$ в 7 раз, диапазон – 4-21 раз; увеличение показателя AUC – в 10 раз, диапазон – 6-24 раза). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови ассоциируются гипотензивные и седативные побочные реакции.

Метотрексат.

При одновременном применении ципрофлоксацина возможно ослабление тубулярного транспортирования метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность возникновения побочных токсических реакций, вызванных метотрексатом, поэтому их одновременное применение не рекомендуется (см. раздел «Особенности применения»).

Теофиллин.

Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может привести к нежелательному повышению концентрации теофиллина в сыворотке крови, что, в свою очередь, может вызвать развитие побочных реакций. В единичных случаях такие побочные реакции могут угрожать жизни и даже иметь летальный исход. Поэтому при одновременном применении ципрофлоксацина и теофиллина следует контролировать концентрацию теофиллина в сыворотке крови и при необходимости снижать его дозу (см. раздел «Особенности применения»).

Другие производные ксантина.

После одновременного применения ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллина) сообщалось о повышении концентраций производных этих ксантинов в сыворотке крови.

Фенитоин.

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточных концентраций фенитоина, поэтому рекомендуется мониторинг уровней препарата.

Циклоспорин.

Было определено транзиторное повышение креатинина сыворотки крови при одновременном применении ципрофлоксацина и лекарственных средств, содержащих циклоспорин. Поэтому необходим частый (2 раза в неделю) контроль концентрации креатинина сыворотки крови у этих пациентов.

Антагонисты витамина К.

При одновременном применении ципрофлоксацина и антагонистов витамина К может усиливаться их антикоагулянтное действие. Степень риска может варьировать в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния больного, поэтому точно оценить влияние ципрофлоксацина на повышение значения международного нормализованного отношения (МНО) сложно. Следует осуществлять частый контроль МНО во время и сразу же после одновременного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндиона).

Дулоксетин.

Сообщалось, что одновременное применение дулоксетина с сильными ингибиторами CYP450 1A2, такими как флувоксамин, может привести к увеличению AUC и $C_{\max}$ дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических

данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно ожидать похожих эффектов при одновременном применении указанных препаратов (см. раздел «Особенности применения»).

Ропинирол.

Существуют данные о том, что одновременное применение ропинирола с ципрофлоксацином, ингибитором изоэнзима CYP450 1A2 умеренного действия, приводит к повышению $C_{\max}$ и AUC ропинирола на 60 и 84 % соответственно. Мониторинг побочных эффектов ропинирола и соответствующее корректирование дозы рекомендуется осуществлять во время и сразу же после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. раздел «Особенности применения»).

Лидокаин.

Было показано, что у здоровых добровольцев одновременное применение ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изоферментов цитохрома P450 1A2, и лекарственных средств, содержащих лидокаин, снижает клиренс внутривенного лидокаина на 22 %. Несмотря на нормальную переносимость лечения лидокаином, возможно взаимодействие с ципрофлоксацином, которое ассоциируется с побочными реакциями, при одновременном применении указанных препаратов.

Клозапин.

После одновременного применения 250 мг ципрофлоксацина с клозапином в течение 7 дней сывороточные концентрации клозапина и N-десметилклозапина были повышены на 29 и 31 % соответственно. Рекомендуется осуществлять клинический надзор и соответствующее корректирование дозы клозапина во время и сразу же после одновременного применения с ципрофлоксацином (см. раздел «Особенности применения»).

Силденафил.

$C_{\max}$ и AUC силденафила увеличивались приблизительно в 2 раза у здоровых добровольцев после одновременного перорального применения 50 мг силденафила и 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует придерживаться осторожности при сопутствующем назначении ципрофлоксацина с силденафилом и учитывать соотношение риск/польза.

Особенности применения

Перед началом терапии следует обратить особое внимание на всю доступную информацию относительно резистентности к ципрофлоксацину.

Следует принять во внимание официальные рекомендации с надлежащего применения антибактериальных препаратов.

Тяжелые и/или смешанные инфекции, вызванные грамположительными или анаэробными бактериями.

Ципрофлоксацин не применять в качестве монотерапии для лечения тяжелых инфекций и инфекций, вызванных грамположительными или анаэробными бактериями. Для лечения указанных инфекций ципрофлоксацин следует применять в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Стрептококковые инфекции (включая *Streptococcus pneumoniae*).

Ципрофлоксацин не рекомендуется для лечения стрептококковых инфекций из-за недостаточной эффективности.

Инфекции половой системы.

Фторхинолонрезистентные штаммы *Neisseria gonorrhoeae* могут вызвать гонококковый уретрит, цервицит, орхоэпидидимит и воспалительные заболевания тазовых органов.

Ципрофлоксацин следует применять для лечения гонококкового уретрита или цервицита только при условии исключения в *Neisseria gonorrhoeae* резистентности к ципрофлоксацину.

Эмпирическую терапию ципрофлоксацином при орхоэпидидимите и воспалительных заболеваниях органов малого таза можно применять только в комбинации с другими соответствующими антибактериальными средствами (например цефалоспорины), за исключением клинических ситуаций, когда исключено наличие ципрофлоксацинрезистентных штаммов *Neisseria gonorrhoeae*.

Если через 3 дня не наступает клиническое улучшение, терапию следует пересмотреть.

Инфекции мочевого тракта.

В странах Европейского Союза наблюдается разная резистентность к фторхинолонам со стороны *Escherichia coli*, самого распространенного возбудителя, вызывающего инфекции мочевыводящих путей. В случае назначения терапии врачам рекомендуется учитывать локальное

распространение резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Считается, что однократные дозы ципрофлоксацина, которые можно применять при неосложненном цистите женщинам в предклимактерическом периоде, являются менее эффективными, чем более длительная терапия препаратом. Этот факт необходимо учитывать ввиду возрастающего уровня резистентности *Escherichia coli* к хинолонам.

Интраабдоминальные инфекции.

Данные относительно эффективности ципрофлоксацина при лечении постоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

Диарея путешественников.

При выборе препарата следует принять во внимание информацию о резистентности к ципрофлоксацину соответствующих микроорганизмов в странах, которые были посещены.

Инфекции костей и суставов.

Ципрофлоксацин следует применять в комбинации с другими антимикробными средствами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы.

Применение пациентам базируется на данных определения чувствительности *in vitro*, опытов на животных и на ограниченных данных, полученных во время применения человеку. Врач должен действовать в соответствии с национальными и/или международными протоколами лечения сибирской язвы.

Бронхолегочные инфекции при кистозном фиброзе.

В клинические исследования были включены дети 5-17 лет. Более ограниченный опыт лечения детей от 1 до 5 лет.

Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит.

Следует рассмотреть возможность лечения инфекций мочевого тракта с применением ципрофлоксацина, когда другое лечение невозможно. Лечение должно основываться на результатах микробиологического исследования.

По данным клинических исследований оценивали применение ципрофлоксацина детям 1-17 лет.

Другие специфические тяжелые инфекции.

Применение ципрофлоксацина может быть оправдано по результатам микробиологического исследования при других тяжелых инфекций согласно официальным рекомендациям или после тщательной оценки соотношения польза/риск, когда другое лечение применить нельзя или когда общепринятое лечение оказалось неэффективным.

Применение ципрофлоксацина в случае специфических тяжелых инфекций, кроме упомянутых выше, не оценивалось в ходе клинических исследований, а клинический опыт ограничен. Поэтому к лечению пациентов с такими инфекциями рекомендуется подходить с осторожностью.

Повышенная чувствительность к препарату.

Гиперчувствительность и аллергические реакции, включая анафилактические/анафилактоидные реакции, могут наблюдаться после приема разовой дозы ципрофлоксацина (см. раздел «Побочные реакции») и представлять угрозу для жизни. В таком случае применение ципрофлоксацина необходимо прекратить и, если необходимо, провести надлежащее медикаментозное лечение.

Костно-мышечная система.

В общем ципрофлоксацин нельзя применять пациентам с заболеваниями сухожилий/расстройствами, связанными с применением хинолонов в анамнезе. Несмотря на это, в редких случаях после микробиологического исследования возбудителя и оценки соотношения польза/риск этим пациентам можно назначать ципрофлоксацин для лечения отдельных тяжелых инфекционных процессов, а именно – в случае неэффективности стандартной терапии или бактериальной резистентности, когда результаты микробиологических исследований оправдывают применение ципрофлоксацина. При применении ципрофлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (особенно ахиллова сухожилия), иногда двусторонний, даже в первые 48 часов лечения. Воспаление или разрыв сухожилий может возникнуть даже в течение нескольких месяцев по окончании лечения ципрофлоксацином. Риск тендинопатии может быть повышенным у лиц пожилого возраста или у пациентов, которые одновременно применяют кортикостероиды (см. раздел «Побочные реакции»). При возникновении каких-либо признаков тендинита (таких как болезненный отек, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить. Пораженной конечности следует обеспечить покой.

Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с миастенией гравис из-за возможного обострения симптоматики указанного заболевания (см. раздел «Побочные реакции»).

Фоточувствительность.

Доказано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, рекомендуется при лечении избегать прямого солнечного света или УФ-излучения (см. раздел «Побочные реакции»).

Центральная нервная система.

Известно, что ципрофлоксацин, как и другие хинолоны, может вызвать судороги или снижать порог судорожной готовности. Сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин применять с осторожностью пациентам с расстройствами центральной нервной системы, которые могут иметь склонность к возникновению судорог. При возникновении судорог прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочные реакции»). Даже после первого применения ципрофлоксацина могут возникнуть психотические реакции. В редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать до суицидальных мыслей и поступков, таких как самоубийство или его попытка. В этих случаях применение ципрофлоксацина следует прекратить.

У пациентов, получавших ципрофлоксацин, сообщалось о случаях полинейропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость, зарегистрированных отдельно или в комбинации). Применение ципрофлоксацина следует прекратить пациентам с симптомами нейропатии, такими как боль, жжение, ощущения пощипывания, онемение и/или слабость, с целью предупреждения развития необратимых состояний (см. раздел «Побочные реакции»).

Сердечные расстройства.

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе ципрофлоксацин, пациентам с известными факторами риска удлинения интервала QT, в частности:

- при наследственном синдроме удлинения интервала QT;
- при одновременном применении препаратов, которые могут удлинять интервал QT (например, антиаритмические средства классов IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики);
- при неоткорректированном электролитном дисбалансе (например, гипокалиемия, гипомagneмия);
- при наличии заболеваний сердца (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пациенты пожилого возраста и женщины могут проявлять большую чувствительность к препаратам, которые удлиняют QTc. Поэтому следует с осторожностью применять фторхинолоны, в том числе цiproфлоксацин, этим группам больных (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий», «Побочные реакции», «Передозировка»).

Гипогликемия.

Как и при применении других хинолонов, чаще всего гипогликемия отмечалась у больных диабетом, преимущественно у пациентов пожилого возраста. Рекомендуются проводить тщательный контроль уровня глюкозы крови у всех больных диабетом (см. раздел «Побочные реакции»).

Пищеварительный тракт.

Возникновение во время или после лечения тяжелой и устойчивой диареи (даже через несколько недель после лечения) может свидетельствовать о развитии антибиотикассоциированного колита (угрожающего жизни с возможным летальным исходом) и требовать неотложного лечения (см. раздел «Побочные реакции»). В таких случаях применение цiproфлоксацина необходимо прекратить и начать соответствующую терапию. Лекарственные средства, которые подавляют перистальтику, противопоказаны в указанной клинической ситуации.

Почки и мочевыделительная система.

Сообщалось о кристаллурии, связанной с применением цiproфлоксацина (см. раздел «Побочные реакции»). Пациенты, принимающие цiproфлоксацин, должны получать достаточное количество жидкости. Следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

Нарушение функции почек.

Поскольку цiproфлоксацин выводится преимущественно в неизмененном виде почками, пациентам с нарушением функции почек необходимо проводить коррекцию дозы согласно указанным в разделе «Способ применения и дозы» рекомендациям, чтобы избежать повышения частоты побочных реакций, вызванных накоплением цiproфлоксацина.

Гепатобилиарная система.

При применении цiproфлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности, угрожающей жизни пациента (см. раздел

«Побочные реакции»). В случае появления каких-либо симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженность передней брюшной стенки) лечение следует прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о гемолитических реакциях у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Следует избегать применения ципрофлоксацина таким пациентам, за исключением случаев, когда потенциальная польза превышает потенциальный риск. В таком случае следует наблюдать за возможным появлением гемолиза.

Резистентность.

Во время или после курса лечения ципрофлоксацином резистентные бактерии могут быть выделены с или без клинически определенной суперинфекции. Может существовать определенный риск выделения ципрофлоксацинрезистентных бактерий во время длительных курсов лечения и при лечении внутрибольничных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450.

Ципрофлоксацин подавляет CYP1A2 и поэтому может вызвать повышение сывороточной концентрации одновременно применяемых веществ, которые также метаболизируются этим ферментом (например теофиллина, клозапина, оланзапина, ропинирола, тизанидина, дулоксетина). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Итак, пациентов, которые применяют эти вещества одновременно с ципрофлоксацином, следует внимательно наблюдать на предмет возможного возникновения клинических признаков передозировки. Также может возникнуть необходимость в определении сывороточных концентраций (например, теофиллина) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Метотрексат.

Одновременное применения ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние на результаты лабораторных анализов.

Ципрофлоксацин *in vitro* может влиять на результаты посева на *Mycobacterium tuberculosis* путем угнетения роста культуры микобактерий, что может привести к ложноотрицательным результатам анализа посева у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Ципрофлоксацин может влиять на способность пациента управлять автотранспортом и работать с другими механизмами из-за реакций со стороны нервной системы (см. раздел «Побочные реакции»). Поэтому способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами может быть нарушена.

Применение в период беременности или кормления грудью

Беременность. Данные относительно применения ципрофлоксацина беременным демонстрируют отсутствие развития мальформаций или фетонеонатальной токсичности. В период беременности с целью предотвращения нежелательных влияний на плод следует избегать применения ципрофлоксацина.

У молодых животных и животных, которые были подвергнуты воздействию хинолонов до рождения, наблюдалось влияние на незрелую хрящевую ткань, поэтому нельзя исключить вероятность того, что препарат может быть вредным для суставных хрящей плода/новорожденных.

Период кормления грудью. Ципрофлоксацин проникает в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей у новорожденных ципрофлоксацин не следует применять в период кормления грудью.

Способ применения и дозы

Доза определяется согласно показаниям, тяжести и месту инфекции, чувствительности возбудителя (возбудителей) к ципрофлоксацину, почечной функции пациента, а у детей – согласно массы тела.

Длительность лечения зависит от тяжести течения заболевания, особенностей клинической картины и типа возбудителя.

Лечение инфекций, вызванных определенными бактериями (например *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*), может требовать применения более высоких доз ципрофлоксацина и одновременного применения

других необходимых антибактериальных препаратов.

Лечение некоторых инфекций (например воспалительных заболеваний органов малого таза, интраабдоминальных инфекций, инфекций у пациентов с нейтропенией, инфекций костей и суставов) может требовать одновременного применения других необходимых антибактериальных препаратов в зависимости от вида выявленных патогенов.

Таблица 3

Взрослые.

Показания		Суточная доза (мг)	Общая продолжительность лечения (включать парентеральное применение ципрофлоксацина)
Инфекции нижних дыхательных путей		От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
	Хронический гнойный отит среднего уха	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	7-14 дней
	Тяжелое течение отита наружного уха	750 мг 2 раза в сутки	От 28 дней
Инфекции мочевого тракта (см. раздел «Особенности применения»	Неосложненный цистит	От 250 мг 2 раза в сутки до 500 мг 2 раза в сутки	3 дня
		Женщинам перед менопаузой можно однократную дозу 500 мг	

Осложненный цистит, неосложненный пиелонефрит	500 мг 2 раза в сутки	7 дней	
Осложненный пиелонефрит	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Не меньше 10 дней, при дозах некоторых особенных клинических случаях (таких как абсцессы) лечение можно продолжать более 21 дня	
Простатит	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 2 до 4 недель (острый) и от 4 до 6 недель (хронический)	
Инфекции половых органов	Гонококковый уретрит и цервицит	Разовая доза 500 мг	1 день (разово)
	Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Не меньше 10 дней
Инфекции пищеварительного тракта и интраабдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальными патогенами, в частности <i>Shigella spp.</i> , кроме <i>Shigella dysenteriae</i> , тип I, и эмпирическое лечение тяжелой диареи путешественников	500 мг 2 раза в сутки	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> , тип I	500 мг 2 раза в сутки	5 дней

Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	500 мг 2 раза в сутки	3 дня	
Тифоидная лихорадка	500 мг 2 раза в сутки	7 дней	
Интраабдоминальные инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями	От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 5 до 14 дней	
Инфекции кожи и мягких тканей		От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	От 7 до 14 дней
Инфекции костей и суставов		От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Максимально длительный период
Пациенты с нейтропенией и гипертермией в случае подозрения относительно бактериального инфекционного генеза лихорадки. Ципрофлоксацин необходимо применять одновременно с соответствующими антибактериальными препаратами/препаратом согласно официальным рекомендациям		От 500 мг 2 раза в сутки до 750 мг 2 раза в сутки	Терапию необходимо продолжать на протяжении всего периода нейтропении
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>		Разовая доза 500 мг	1 день (разовая доза)
Профилактика после контакта и лечения легочной формы сибирской язвы у пациентов, которые могут получать лечение пероральным путем, если это является клинически необходимым. Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта		500 мг 2 раза в сутки	60 дней с момента последнего подтвержденного контакта с <i>anthracis</i>

Таблица 4

Дети.

Показания	Суточная доза (мг)	Общая продолжительность лечения (мес) начальное парентеральное применение ципрофлокс
Кистозный фиброз	20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной разовой дозе 750 мг	От 10 до 14
Осложненные инфекции мочевого тракта и пиелонефрит	От 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до 20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной разовой дозе 750 мг	От 10 до 21
Профилактика после контакта и лечения легочной формы сибирской язвы у пациентов, которые могут получать лечение пероральным путем, если это является клинически необходимым. Применение препарата следует начинать как можно скорее после подозреваемого или подтвержденного контакта	От 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до 15 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимальной разовой дозе 500 мг	60 дней со дня подтвержденной инфекции с <i>Bacillus anthracis</i>
Другие тяжелые инфекции	20 мг/кг массы тела 2 раза в сутки при максимуме 750 мг на одну дозу	Согласно тяжести инфекции

Пациенты пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста должны получать дозу согласно тяжести инфекции и клиренсу креатинина.

Почечная и печеночная недостаточность

Рекомендованные начальные и поддерживающие дозы для пациентов с нарушенной функцией почек

Клиренс креатинина (мл/мин/1,73 м ²)	Креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)	Доза для перорального при
> 60	< 124	См. обычное дозирование
30-60	124-168	250-500 мг каждые 12 часо
< 30	> 169	250-500 мг каждые 24 часа
Пациенты на гемодиализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа (диализа)
Пациенты на перитонеальном диализе	> 169	250-500 мг каждые 24 часа

Нет необходимости изменять дозирование ципрофлоксацина пациентам с печеночной недостаточностью.

Исследований по дозировке ципрофлоксацина для детей с нарушенной почечной и/или печеночной функции не проводили.

Способ применения.

Таблетки следует глотать не разжевывая, запивая жидкостью. Их можно принимать независимо от приема пищи. При приеме натощак действующее вещество всасывается быстрее. Таблетки ципрофлоксацина нельзя принимать вместе с молочными продуктами (например с молоком, йогуртом) или фруктовыми соками с добавлением минералов (например с апельсиновым соком, обогащенным кальцием) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В тяжелых случаях или в случае необходимости пациента принимать таблетки (в частности при энтеральном питании) рекомендуется начинать терапию с

внутривенного введения ципрофлоксацина, пока не будет возможным переход на пероральный прием.

Дети

Применение ципрофлоксацина детям и подросткам необходимо проводить в соответствии с действующими официальными рекомендациями. Лечение с применением ципрофлоксацина должен проводить врач с опытом ведения детей и подростков, больных кистозным фиброзом и/или тяжелыми инфекциями.

Лечение детей ципрофлоксацином нужно начинать только после тщательной оценки соотношения польза/риск из-за возможного риска развития побочных реакций, связанных с суставами и/или окружающими тканями.

Ципрофлоксацин вызывал артропатию опорных суставов у незрелых животных.

Передозировка

Сообщалось, что передозировка вследствие приема 12 г препарата приводила к симптомам умеренной токсичности. Острая передозировка в дозе 16 г приводила к развитию острой почечной недостаточности

Симптомы передозировки включали головокружение, тремор, головную боль, повышенную утомляемость, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, абдоминальный дискомфорт, почечную и печеночную недостаточность, а также кристаллургию и гематурию. Сообщалось также об обратимой почечной токсичности.

Кроме обычных неотложных мероприятий, проводимых при передозировке, рекомендован мониторинг функции почек, в том числе определение pH мочи и в случае необходимости – повышение ее кислотности для предупреждения явлений кристаллургии. Пациенты должны получать достаточное количество жидкости. Антациды, содержащие в своем составе кальций или магний, теоретически должны снижать всасывание ципрофлоксацина при передозировке.

С помощью гемодиализа или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (< 10 %).

В случае передозировки необходимо проводить симптоматическое лечение. Из-за возможного удлинения интервала QT целесообразно также проведение ЭКГ-мониторинга.

Побочные реакции

Чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях как тошнота и диарея.

Инфекции и инвазии: грибковые суперинфекции, антибиотикоассоциированный колит (очень редко – с летальным исходом).

Со стороны системы крови: эозинофилия, лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни пациента), угнетение функции костного мозга (угрожающего жизни пациента).

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, аллергический/ангионевротический отек, анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни пациента).

Со стороны обмена веществ: снижение аппетита, гипергликемия, гипогликемия.

Со стороны психики: психомоторная возбудимость, тревожность, спутанность сознания и дезориентация, встревоженность, патологические сны, депрессия (возможны суицидальные идеи/мысли или попытки/совершение самоубийства), галлюцинации, психотические реакции (возможны суицидальные идеи/мысли или попытки/совершение самоубийства).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, расстройства сна, нарушение вкуса, парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги (включая эпилептический статус см. раздел «Особенности применения»), мигрень, нарушение координации, нарушение походки, нарушение нюха, внутричерепная гипертензия и псевдоопухоль мозга, периферическая нейропатия и полинейропатия.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения (например диплопия), нарушение восприятия цветов.

Со стороны органов слуха: звон в ушах, потеря слуха/нарушение слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, желудочковая аритмия и пируэтная тахикардия (*torsades de pointes*) (определяли преимущественно у пациентов с факторами риска удлинения интервала QT), удлинение интервала QT, вазодилатация, артериальная гипотензия, синкопальное состояние, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ (включая астматические состояния).

Со стороны пищеварительного тракта: тошнота, диарея, рвота, боль в области желудка и по ходу кишечника, абдоминальная боль, диспепсия, флатуленция, панкреатит.

Со стороны гепатобилиарной системы: повышение уровней трансаминаз и билирубина, нарушение функции печени, холестатическая желтуха, гепатит, некроз печени (который в редких случаях прогрессирует до печеночной недостаточности, угрожающей жизни пациента).

Со стороны кожи: сыпь, зуд, крапивница, реакции фоточувствительности, петехии, мультиформная эритема, узелковая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (который потенциально угрожает жизни пациента), токсический эпидермальный некролиз (который потенциально угрожает жизни пациента), острый генерализированный экзантематозный пустулез.

Со стороны костно-мышечной системы: костно-мышечная боль (например боль в конечностях, поясничной области, грудной клетки), артралгии, миалгии, артрит, повышение мышечного тонуса и судороги мышц, мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении гравис.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение функции почек, почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит.

Общие нарушения: астения, лихорадка, отеки, повышенная потливость (гипергидроз).

Лабораторные показатели: повышение активности щелочной фосфатазы крови, увеличение уровня МНС (у пациентов, которые одновременно применяют антагонисты витамина К).

Дети

Частота случаев артропатии, обозначенная выше, основывается на данных, полученных в ходе исследований с участием взрослых пациентов. У детей артропатия наблюдается чаще (см. раздел «Особенности применения»).

Сообщения о подозрительных побочных реакциях

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства являются важными. Они позволяют проводить непрерывный мониторинг соотношения польза/риск относительно препарата. Медицинские работники должны сообщать о любых подозрительных побочных реакциях.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере; по 1 блистеру в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «АстраФарм».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).