

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
Комитета контроля качества и
безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от « 23 » июля _____ 2019 г.
№ N022600

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Торговое название

Ципрофлоксацин

Международное непатентованное название

Ципрофлоксацин

Лекарственная форма

Раствор для инфузий 0.2 %, 100 мл

Состав

100 мл препарата содержат

активное вещество – ципрофлоксацина лактата 254.0 мг (эквивалентно
ципрофлоксацину 200.0 мг),

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противоинфекционные препараты для системного применения.

Антибактериальные препараты для системного применения.

Противомикробные препараты – производные хинолона. Фторхинолоны.

Ципрофлоксацин.

Код АТХ J01MA02

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Всасывание

При внутривенном введении средняя максимальная концентрация
ципрофлоксацина в плазме крови достигается в конце инфузии.

Фармакокинетика ципрофлоксацина остается линейной в диапазоне доз до 400 мг при внутривенном введении.

Сравнение фармакокинетических параметров при внутривенном введении дважды и трижды в день не показало признаков накопления ципрофлоксацина и его метаболитов.

60-минутные внутривенные инфузии по 200 мг ципрофлоксацина или прием внутрь 250 мг ципрофлоксацина каждые 12 часов демонстрируют эквивалентность площадей под фармакокинетической кривой (AUC).

60-минутные внутривенные инфузии по 400 мг ципрофлоксацина каждые 12 часов были биоэквивалентны приему внутрь 500 мг каждые 12 часов (по AUC).

При внутривенном введении 400 мг в течение 60 мин каждые 12 часов показатель C_{max} был аналогичен приему внутрь дозы 750 мг.

При внутривенном введении 400 мг ципрофлоксацина в течение 60 мин каждые 8 часов показатель AUC был аналогичен данному показателю при приеме внутрь 750 мг каждые 12 часов.

Распределение

Ципрофлоксацин плохо связывается с белками (20-30%). Ципрофлоксацин в плазме находится большей частью в неионизированной форме; значительный объем распределения в состоянии устойчивого равновесия составляет 2-3 л/кг массы тела. Ципрофлоксацин достигает высоких концентраций в различных тканях, таких как легкие (в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах, биопсии ткани), придаточных пазухах носа, в очагах воспаления и мочеполового тракта (моче, предстательной железе, эндометрии), общая концентрация в которых превышает таковую в плазме.

Метаболизм

Были зафиксированы низкие концентрации 4 метаболитов: диэтилципрофлоксацин (M_1), сульфоципрофлоксацин (M_2), оксоципрофлоксацин (M_3) и формилципрофлоксацин (M_4). Метаболиты демонстрируют антимикробную активность *in vitro*, но в меньшей степени, чем исходное соединение.

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором цитохрома p450 изофермента CYP 1A2.

Выведение

Ципрофлоксацин выводится, в основном, в неизмененном виде почками, в меньшей степени - с калом.

Выделение ципрофлоксацина (% дозы)	Внутривенное введение	
	Моча	Кал
Ципрофлоксацин	61,5	15,2
Метаболиты (M_1 - M_4)	9,5	2,6

Почечный клиренс составляет от 180-300 мл/кг/ч, общий клиренс составляет от 480 до 600 мл/кг/ч. Ципрофлоксацин подвергается как клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции. Тяжелое нарушение

почечной функции приводит к повышению периода полувыведения ципрофлоксацина до 12 ч.

Внепочечный клиренс ципрофлоксацина определяется, главным образом, за счет активной транс-кишечной секреции и обмена веществ. 1% дозы выводится посредством желчных протоков. Ципрофлоксацин присутствует в желчи в высоких концентрациях.

Фармакодинамика

Механизм действия

Как и другие фторхинолоновые антибактериальные средства, механизм антибактериального действия ципрофлоксацина обусловлен способностью подавлять топоизомеразы II типа (ДНК-гиразу) и топоизомеразу IV типа, необходимых для ДНК репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактерий.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

Эффективность в основном зависит от соотношения между максимальной концентрацией в плазме крови (C_{max}) и минимальной подавляющей концентрацией (МПК) ципрофлоксацина для бактериального патогена и от значения площади под фармакокинетической кривой (AUC) и МПК (минимальная подавляющая концентрация).

Механизм резистентности

Резистентность к ципрофлоксацину возникает в результате поэтапного процесса мутации определенного участка в обеих ДНК-гиразах и топоизомеразы типа IV. Степень перекрестной резистентности между ципрофлоксацином и другими фторхинолонами может колебаться. Единичные мутации могут не приводить к клинической резистентности, но в результате нескольких генных мутаций может формироваться клиническая резистентность ко многим активным субстанциям внутри класса. Такие механизмы резистентности как непроницаемость клетки и/или эффлюкс активной субстанции могут иметь различные эффекты на чувствительность к фторхинолонам, которая зависит от физико-химических свойств различных активных субстанций внутри класса и аффинности транспортных систем для каждой активной субстанции. Механизмы резистентности, которые инактивируют другие антибиотики, такие как проникновение через барьеры (характерно для *Pseudomonas aeruginosa*) и эффлюкс механизм, могут повлиять на чувствительность к ципрофлоксацину.

Имеются данные, что плазмид-ассоциированная резистентность кодируется *qnr*-генами.

Спектр антибактериальной активности

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

Рекомендации EUCAST (Европейский комитет по тестированию чувствительности к антимикробным препаратам)

Микроорганизмы	Чувствительные	Резистентные
-----------------------	-----------------------	---------------------

<i>Enterobacteriaceae</i>	$S \leq 0,5$ мг/л	$R > 1$ мг/л
<i>Pseudomonas spp.</i>	$S \leq 0,5$ мг/л	$R > 1$ мг/л
<i>Acinetobacter spp.</i>	$S \leq 1$ мг/л	$R > 1$ мг/л
<i>Staphylococcus spp.</i> ¹	$S \leq 1$ мг/л	$R > 1$ мг/л
<i>Haemophilus influenzae</i> and <i>Moraxella catarrhalis</i>	$S \leq 0,5$ мг/л	$R > 0,5$ мг/л
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	$S \leq 0,3$ мг/л	$R > 0,06$ мг/л
<i>Neisseria meningitidis</i>	$S \leq 0,3$ мг/л	$R > 0,06$ мг/л
Не связанные с видами контрольные точки*	$S \leq 0,5$ мг/л	$R > 1$ мг/л

¹*Staphylococcus spp.* - контрольные точки для ципрофлоксацина имеют отношение к терапии с применением высоких доз.

*Не связанные с видами контрольные точки были определены главным образом на основе данных соотношения фармакокинетических и фармакодинамических показателей и не зависят от МПК для отдельных видов. Они предназначены только для видов, которые не получили видоспецифических контрольных точек и не используются для видов, где не рекомендуются тесты чувствительности.

Распространенность приобретенной резистентности выделенных видов может варьировать в зависимости от местности и времени; поэтому важна локальная информация о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Следует обратиться за консультацией к специалистам, если местная распространенность резистентности приобрела такой уровень, что польза от применения средства, по крайней мере, в отношении некоторых видов инфекций, сомнительна.

Классификация соответствующих видов бактерий в зависимости от чувствительности к ципрофлоксацину (для вида *Streptococcus*):

Чувствительные (обычные) виды микроорганизмов
Аэробные грамположительные микроорганизмы: <i>Bacillus anthracis</i>
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: <i>Aeromonas spp.</i> <i>Brucella spp.</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Pasteurella spp.</i> <i>Salmonella spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio spp.</i>

<i>Yersinia pestis</i>
Анаэробные микроорганизмы: <i>Mobiluncus</i>
Другие микроорганизмы: <i>Chlamydia trachomatis</i> * <i>Chlamydia pneumoniae</i> *) <i>Mycoplasma hominis</i> * <i>Mycoplasma pneumoniae</i> *
Виды, для которых возможно развитие приобретенной резистентности
Аэробные грамположительные микроорганизмы: <i>Enterococcus faecalis</i> * <i>Staphylococcus spp. (1)</i>
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: <i>Acinetobacter baumannii</i> ⁺ <i>Burkholderia cepacia</i> + <i>Campylobacter spp.</i> ⁺ <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Providencia spp.</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Pseudomonas fluorescens</i> <i>Serratia marcescens</i>
Анаэробные микроорганизмы: <i>Peptostreptococcus spp.</i> <i>Propionibacterium acnes</i>
Микроорганизмы, изначально резистентные к ципрофлоксацину
Аэробные грамположительные микроорганизмы: <i>Actinomyces</i> <i>Enterococcus faecium</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаэробные микроорганизмы: <i>За исключением перечисленных выше</i>
Другие микроорганизмы:

Mycoplasma genitalium
Ureaplasma urealyticum

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

* Естественная средняя чувствительность при отсутствии приобретенного механизма резистентности.

(1) Метициллинрезистентный *S. aureus* очень часто проявляет ко-резистентность к фторхинолонам. Показатель резистентности к метициллину всех видов стафилококка составляет около 20-50% и обычно выше для нозокомиальных штаммов.

Показания к применению

За исключением тех случаев, когда других вариантов лечения не существует, пациенты с неосложненными инфекциями не должны получать фторхинолоны!

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

Следует принять во внимание официальные рекомендации по надлежащему применению антибактериальных препаратов.

Ципрофлоксацин, раствора для инфузий, показан для лечения следующих инфекций

У взрослых:

- инфекции нижних дыхательных путей, вызванные грамотрицательными бактериями:

- обострение хронического обструктивного заболевания легких
- бронхо-легочная инфекция при муковисцидозе или при бронхоэктазах
- пневмония

- хронический гнойный средний отит

- злокачественный наружный отит

- обострение хронического синусита (если он вызван грамотрицательными бактериями)

- инфекции мочеполовой системы:

- орхоэпидидимит, вызванный *Neisseria gonorrhoeae*
- воспалительные заболевания органов малого таза, вызванные *Neisseria gonorrhoeae*

- инфекции желудочно-кишечного тракта (например, диарея путешественников)

- интраабдоминальные инфекции

- инфекции кожи и мягких тканей, вызванные грамотрицательными бактериями

- инфекции костей и суставов

- легочная форма сибирской язвы (профилактика после контакта и радикальное лечение)

Ципрофлоксацин можно использовать в лечении пациентов с нейтропенией с лихорадкой, которая, является следствием бактериальной инфекции.

Способ применения и дозы

Дозировка

Доза определяется в соответствии с типом, тяжестью и местом инфекции, чувствительностью возбудителей к ципрофлоксацину, функцией почек пациента.

Продолжительность лечения зависит от степени тяжести заболевания, клинических и бактериологических результатов.

После начала внутривенного лечения ципрофлоксацином терапия может быть заменена на пероральный прием (таблеток) или суспензии по клиническим показаниям и усмотрению врача. Внутривенное лечение следует, как можно раньше, заменить на пероральное применение.

В тяжелых случаях или при невозможности пациентом принимать таблетки (например, пациенты, получающие энтеральное питание), рекомендуется начинать лечение с внутривенного введения ципрофлоксацина до возможности перехода на пероральное применение.

Лечение инфекций, вызванных определенными бактериями *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* или *Staphylococci*, может потребовать применения более высоких доз ципрофлоксацина и одновременного назначения других необходимых антибактериальных препаратов.

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

Взрослые

Показания		Суточная доза в мг	Общая продолжительность лечения (включающая переход на пероральное применение ципрофлоксацина)
Инфекции нижних дыхательных путей		400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	7–14 дней
Инфекции верхних дыхательных путей	Обострение хронического синусита	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	7–14 дней
	Хронический гнойный отит среднего уха	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	7–14 дней
	Злокачественн	400 мг 3 раза в	от 28 дней до 3

	ый наружный отит	сутки	месяцев
Инфекции мочеполовой системы	Осложненный и неосложненный пиелонефрит	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	от 7 до 21 дня; в некоторых особых клинических случаях (таких как абсцессы) лечение можно продлить на более чем 21 день
	Простатит	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	2–4 недели (острый)
	Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	Не менее 14 дней
Инфекции желудочно-кишечного тракта и интраабдоминальные инфекции	Диарея, вызванная бактериальными патогенами, в частности <i>Shigella spp.</i> , кроме <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1, и тяжелая диарея путешественников как эмпирическое лечение	400 мг 2 раза в сутки	1 день
	Диарея, вызванная <i>Shigella dysenteriae</i> , тип 1	400 мг 2 раза в сутки	5 дней
	Диарея, вызванная <i>Vibrio cholerae</i>	400 мг 2 раза в сутки	3 дня
	Тифоидная лихорадка	400 мг 2 раза в сутки	7 дней
	Интраабдоминальные	400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3	5–14 дней

	инфекции, вызванные грамотрицательными бактериями	раза в сутки	
Инфекции кожи и мягких тканей		400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	7–14 дней
Инфекции костей и суставов		400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	До 3 мес
Лечение пациентов с нейтропенией с лихорадкой, которая, как предполагается, является следствием бактериальной инфекции. Ципрофлоксацин следует применять одновременно с соответствующими антибактериальными препаратами согласно официальным рекомендациям		400 мг 2 раза в сутки - 400 мг 3 раза в сутки	Терапию следует продолжать в течение всего периода нейтропении
Профилактика после контакта и радикальное лечение легочной формы сибирской язвы у лиц, которые могут получать лечение парентеральным путем, если это клинически необходимо. Применение препарата следует начинать как можно раньше после подозреваемого или подтвержденного контакта		400 мг 2 раза в сутки	60 дней со дня подтвержденного контакта с <i>Bacillus anthracis</i>

Пациенты пожилого возраста

Пациенты пожилого возраста должны получать дозу, выбранную в соответствии с тяжестью инфекции и клиренсом креатинина.

Почечная и печеночная недостаточность

Рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы для пациентов с нарушенной функцией почек:

Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м²	Креатинин плазмы крови, мкмоль/л	Внутривенная доза, мг
>60	<124	См. обычную дозировку
30–60	124–168	200–400 мг каждые 12

		ч
<30	>169	200–400 мг каждые 24 ч
Пациенты на гемодиализе	>169	200–400 мг каждые 24 ч (после диализа)
Пациенты на перитонеальном диализе	>169	200–400 мг каждые 24 ч

У пациентов с печеночной недостаточностью корректировка дозы не требуется.

Способ применения

Раствор следует применять путем внутривенной инфузии. Для взрослых пациентов время инфузии составляет 60 минут для Ципрофлоксацин 400 мг и 30 минут для Ципрофлоксацин 200 мг. Медленная инфузия в крупную вену позволит свести к минимуму дискомфорт пациента и снизить риск возникновения венозного раздражения.

Раствор для инфузий можно вводить непосредственно, либо с другими совместимыми инфузионными растворами.

Совместимость с другими растворами

Ципрофлоксацин, раствор для инфузий совместим с раствором Рингера, раствором лактата Рингера, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10% раствором фруктозы.

Побочные действия

Перечисленные ниже нежелательные реакции классифицировали следующим образом: очень часто (≥ 10), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко (≤ 10000), частота неизвестна.

Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений, и частота которых не оценивалась, обозначены как «частота неизвестна».

Часто

- тошнота
- диарея
- реакции в месте инъекции

Нечасто

- грибковые суперинфекции
- эозинофилия
- снижение аппетита и количества принимаемой пищи
- психомоторная гиперактивность/ажитация
- головная боль
- головокружение
- нарушение сна
- нарушения вкуса
- рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм

- повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина
- кожная сыпь, кожный зуд, крапивница
- костно-мышечная боль (например, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди), артралгия
- нарушение функции почек
- болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка
- повышение активности щелочной фосфатазы в плазме крови

Редко

- лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия
- аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек
- гипергликемия, гипогликемия
- спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сновидений (ночные кошмары), депрессия (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), галлюцинации
- парестезия и дизестезия, гипестезия, тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго
- расстройства зрения (диплопия)
- шум в ушах, потеря слуха, нарушения слуха
- тахикардия
- вазодилатация, снижение артериального давления, ощущение «приливов» крови к коже лица
- нарушение дыхания (включая бронхоспазм)
- псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)
- нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный)
- фотосенсибилизация, образование волдырей
- миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги
- почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит
- отеки, повышенное потоотделение

Очень редко

- гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (*угрожающая жизни*), угнетение костного мозга (*угрожающее жизни*)
- анафилактические реакции, анафилактический шок (*угрожающий жизни*), сывороточная болезнь
- психотические реакции (усиление поведения с целью самоповреждения, такое как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)
- мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, внутричерепная гипертензия и идиопатическая (доброкачественная) внутричерепная гипертензия

- нарушение цветового восприятия
- васкулит
- панкреатит
- некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)
- петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни Синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально угрожающий жизни
- мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении

Частота неизвестна

- мания, гипомания
- периферическая нейропатия и полинейропатия
- удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, в том числе типа «пируэт» (чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT)
- острая генерализованная пустулезная экзантема, лекарственные реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром)
- повышение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме внутрь:

Часто

- Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь

Нечасто

- Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезия и дизестезия, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки

Редко

- панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушение обоняния, нарушение слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам
- одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (артериальная гипотензия,

сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови

- детский и подростковый возраст до 18 лет
- поражение центральной нервной системы с пониженным судорожным порогом (после черепно-мозговых травм, инсульта, воспалительных процессов мозга и мозговых оболочек)
- тендинит (в том числе и в анамнезе)
- беременность (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста у плода)
- период лактации (нельзя полностью исключить риск поражения хрящевых точек роста костей у ребенка)
- поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами
- псевдомембранозный колит
- поражения сухожилий (включая тендовагинит), разрыв сухожилий, поражения мышц (рабдомиолиз)
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Лекарственные взаимодействия

Влияние других препаратов на ципрофлоксацин:

Лекарственные средства, удлиняющие интервал QT

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, следует назначать с осторожностью пациентам, получающим препараты, удлиняющие интервал QT (например, класс IA и III антиаритмических препаратов, трициклические антидепрессанты, макролиды, антипсихотические препараты).

Пробенецид

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

Влияние ципрофлоксацина на другие лекарственные средства:

Тизанидин

Тизанидин не следует принимать одновременно с ципрофлоксацином. При одновременном приеме ципрофлоксацина и тизанидина наблюдается повышение сывороточной концентрации тизанидина (C_{max} увеличивается в 7 раз, диапазон: 4-21 раза, AUC увеличивается в 10 раз, диапазон 6-24 раза). Повышение сывороточной концентрации тизанидина увеличивает риск снижения артериального давления и проявления седативного эффекта.

Метотрексат

При одновременном применении ципрофлоксацина возможно замедление тубулярного транспорта метотрексата, что может приводить к повышению концентрации метотрексата в плазме крови и повышению риска развития токсических реакций, связанных с метотрексатом. Одновременное назначение не рекомендуется.

Теофиллин

Совместное назначение ципрофлоксацина и теофиллина может привести к нежелательному повышению концентрации теофиллина в плазме крови, в связи с чем могут возникать побочные реакции, связанные с теофиллином, которые в редких случаях могут угрожать жизни или приводить к летальному исходу. Во время применения указанной комбинации необходимо проверять сывороточный уровень теофиллина и, при необходимости, уменьшать его дозу.

Другие ксантиновые производные

При совместном применении ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) сообщалось о повышении концентрации этих ксантинов в плазме крови.

Фенитоин

Одновременное применение ципрофлоксацина и фенитоина может привести к повышению или снижению сывороточного уровня фенитоина; поэтому рекомендуется тщательный мониторинг уровня препарата.

Циклоспорин

Наблюдалось обратимое повышение креатинина в сыворотке крови при одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорин-содержащих лекарственных препаратов. Поэтому необходимо часто (два раза в неделю) контролировать содержание плазменного креатинина у этих пациентов.

Антагонисты витамина К

При одновременном применении ципрофлоксацина с антагонистами витамина К может наблюдаться усиление антикоагулянтного эффекта ципрофлоксацина. Степень риска может варьировать в зависимости от основного вида инфекции, возраста, общего состояния пациента, поэтому точно оценить влияние ципрофлоксацина на повышение значения МНО (Международное нормализованное отношение) сложно. Следует осуществлять частый контроль МНО во время и сразу после одновременного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, или флуиндиона).

Дулоксетин

Одновременное применение дулоксетина с мощными ингибиторами цитохрома р450 изофермента СYP 1A2, такими как флувоксамин, может приводить к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Хотя клинические данные о возможных взаимодействиях с ципрофлоксацином отсутствуют, подобные эффекты можно ожидать при совместном введении.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора цитохрома р450 изофермента СYP 1A2, приводит к повышению C_{max} и AUC ропинирола на 60% и 84%, соответственно. Рекомендовано контролировать появление связанных с ропиниролом побочных эффектов и в случае необходимости корректировать дозу

препарата во время и после одновременного применения ципрофлоксацина.

Лидокаин

Одновременное применение лидокаин-содержащих лекарственных препаратов и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора цитохрома р450 изофермента СYP 1A2, уменьшает клиренс внутривенно введенного лидокаина на 22%. Несмотря на нормальную переносимость лечения лидокаином, возможно возникновение побочных эффектов при одновременном применении.

Клозапин

После совместного применения в течение 7 дней 250 мг ципрофлоксацина и клозапина отмечалось повышение сывороточной концентрации клозапина и N-дезметилклозапина на 29% и 31%, соответственно. Рекомендовано наблюдение за состоянием пациента и, в случае необходимости, корректировка дозы клозапина во время и после одновременного применения ципрофлоксацина.

Силденафил

C_{\max} и AUC силденафила увеличиваются примерно в два раза после приема внутрь 50 мг силденафила одновременно с 500 мг ципрофлоксацина. Поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ципрофлоксацина и силденафила и учитывать соотношение риск/польза.

Агомелатин

Флувоксамин, как мощный ингибитор цитохрома р450 изофермента СYP 1A2, заметно ингибирует метаболизм агомелатина, что приводит к 60-кратному увеличению воздействия агомелатина. Хотя данные о возможных взаимодействиях с ципрофлоксацином, умеренным ингибитором СYP 1A2, отсутствуют, подобные эффекты можно ожидать при совместном введении.

Золпидем

Совместное введение ципрофлоксацина может увеличить уровни золпидема в крови, поэтому одновременное использование не рекомендуется.

Особые указания

Тяжелые инфекции и смешанные инфекции, вызванные грамположительными и анаэробными бактериями

Монотерапия ципрофлоксацином не подходит для лечения тяжелых инфекций и инфекционных заболеваний, которые могут быть вызваны грамположительными или анаэробными бактериями. В указанных случаях ципрофлоксацин следует назначать одновременно с другими соответствующими антибактериальными препаратами.

*Стрептококковая инфекция (включая *Streptococcus pneumoniae*)*

Ципрофлоксацин не рекомендован для лечения стрептококковых инфекций в связи с недостаточной эффективностью.

Инфекции мочеполовой системы

Орхоэпидидимит и воспалительные заболевания органов малого таза могут быть вызваны фторхинолонрезистентными *Neisseria gonorrhoeae*. Для лечения орхоэпидидимита и воспалительных заболеваний органов малого таза цiproфлоксацин следует назначать только одновременно с другими соответствующими антибактериальными препаратами (например, цефалоспорин), за исключением случаев, когда цiproфлоксацин-резистентная *Neisseria gonorrhoeae* может быть исключена. Если через 3 дня не наступает клинического улучшения, терапию следует пересмотреть. Резистентность к фторхинолонам кишечной палочки - самого распространенного патогена при инфекции мочевыводящих путей - колеблется в пределах Европейского Союза. Рекомендуется принимать во внимание местную распространенность резистентности кишечной палочки к фторхинолонам.

Интраабдоминальные инфекции

Данные об эффективности цiproфлоксацина при лечении постоперационных интраабдоминальных инфекций ограничены.

Диарея путешественника

При выборе цiproфлоксацина необходимо учитывать информацию о резистентности к препарату соответствующего патогенного микроорганизма в посещаемой стране.

Инфекционные заболевания костей и суставов

Цiproфлоксацин следует назначать в комбинации с другими противомикробными препаратами в зависимости от результатов микробиологического исследования.

Легочная форма сибирской язвы

Лечащему врачу следует руководствоваться национальными и/или международными документами по лечению сибирской язвы.

Осложненные инфекции мочевыводящих путей и пиелонефрит

Вопрос о лечении цiproфлоксацином инфекций мочевого тракта следует рассматривать в случаях, когда терапия другими препаратами не возможна. Она должна основываться на результатах микробиологического исследования.

Другие специфические тяжелые инфекции

Применение цiproфлоксацина может быть оправдано по результатам микробиологического исследования при других тяжелых инфекциях согласно официальным рекомендациям или после тщательной оценки пользы/риска, когда другое лечение применить нельзя, или когда общепринятая терапия оказалась неэффективной.

Применение цiproфлоксацина при специфических тяжелых инфекциях, кроме упомянутых выше, не оценивалось, клинический опыт ограничен. Следовательно, к лечению пациентов с такими инфекциями рекомендуется подходить с осторожностью.

Повышенная чувствительность к препарату

После приема однократной дозы препарата могут возникнуть аллергические реакции и реакции гиперчувствительности, включая анафилактические и анафилактоидные реакции, которые могут быть опасными для жизни пациента. В случае возникновения указанных реакций необходимо отменить прием ципрофлоксацина и назначить соответствующее медикаментозное лечение.

Скелетно-мышечная система

Ципрофлоксацин, как правило, не следует применять у пациентов с заболеваниями сухожилий и расстройствами, связанными с применением фторхинолонов в анамнезе. При применении ципрофлоксацина может возникнуть тендинит или разрыв сухожилия (преимущественно ахиллового сухожилия), иногда двусторонний, в течении первых часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникать даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. Риск тендинопатии может быть повышенным у пожилых пациентов или у пациентов, которые одновременно принимают кортикостероиды, а также у пациентов после трансплантации почек, сердца или легких. При возникновении любых признаков тендинита (например, болезненный отек, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки т.к. существует риск разрыва сухожилия. Пораженной конечности следует обеспечить покой.

Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов с миастенией гравис, так как возможно обострение симптомов.

Аневризма и / или расслоение аорты

В эпидемиологических исследованиях сообщалось о повышенном риске развития аневризмы и расслоения аорты после применения фторхинолонов, особенно у пожилых пациентов. У пациентов с аневризмой в анамнезе, либо имеющих аневризму и/или расслоение аорты, а также другие факторы риска или состояния, предрасполагающие к развитию аневризмы и расслоения аорты (например, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло сосудистого типа, артериит Такаясу, гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета, артериальная гипертензия, атеросклероз), фторхинолоны следует применять только после тщательной оценки соотношения польза-риск и рассмотрения других возможных вариантов терапии. В случае появления внезапных болей живота, груди или спины пациентам следует немедленно обратиться к врачу в отделение неотложной помощи.

Фторхинолоновые антибиотики не должны использоваться:

- при лечении инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без антибактериальной терапии (например, инфекции ротоглотки);
- при лечении небактериальных инфекций, например, небактериального (хронического) простатита;
- для предотвращения диареи путешественника или повторных инфекций нижних мочевых путей (инфекции, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря);

- для лечения умеренных бактериальных инфекций, если другие обычно рекомендуемые антибактериальные лекарства, не могут быть использованы.

Нарушение зрения

При ухудшении зрения или, при появлении любых нарушений в работе органов зрения, следует немедленно обратиться за консультацией к окулисту.

Фоточувствительность

Доказано, что ципрофлоксацин вызывает реакции фоточувствительности. Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует рекомендовать избегать воздействия прямого солнечного света или УФ-излучения во время лечения.

Центральная нервная система

Ципрофлоксацин как и другие хинолоны вызывают судорожный припадок или снижают судорожный порог. О случаях эпилептического статуса не сообщалась. Ципрофлоксацин следует с осторожностью применять у пациентов с заболеваниями ЦНС, провоцирующими судорожные припадки. В случае возникновения указанных явлений прием ципрофлоксацина следует отменить.

Даже после первого приема ципрофлоксацина могут возникать психотические реакции. В очень редких случаях депрессия или психоз могут прогрессировать до суицидальных мыслей и поступков, таких как самоубийство или его попытка. В этих случаях прием ципрофлоксацина следует прекратить.

У пациентов, принимавших ципрофлоксацин, были зарегистрированы случаи полинейропатии (на основе неврологических симптомов, таких как боль, жжение, сенсорные расстройства или мышечная слабость, отдельно или в комбинации).

Прием ципрофлоксацина следует прекратить у пациентов с симптомами нейропатии, в частности боль, жжение, неприятные ощущения, онемение и/или слабость, с целью предупреждения развития необратимых состояний.

Сердечные расстройства

Следует с осторожностью применять фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, у пациентов с известными факторами риска пролонгации интервала QT, такими как:

- врожденный синдром удлинения QT
- одновременное использование лекарственных средств, которые, как известно, продлевают интервал QT (антиаритмические средства IA и класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики)
- некоррелированный дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипوماгнемия)
- сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Пожилые пациенты и женщины могут быть более чувствительны к лекарствам, продлевающим интервал QT. Поэтому следует с осторожностью использовать фторхинолоны, включая цiproфлоксацин, в этой группе пациентов.

Гипогликемия

Как и при применении других хинолонов, очень часто сообщалось о развитии гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом, в основном у пожилых людей. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Желудочно-кишечный тракт

Наличие тяжелой и персистирующей диареи во время или после лечения препаратом (включая несколько недель после лечения) может указывать на колит, связанный с применением антибиотиков (угрожающий жизни, с возможным летальным исходом), требующий немедленного лечения. В таких случаях необходимо немедленно отменить цiproфлоксацин и начать соответствующее лечение. Назначение антиперистальтических препаратов в данной ситуации противопоказано.

Почки и мочевыводящая система

Сообщалось о кристаллурии, связанной с применением цiproфлоксацина. Пациентам, принимающим цiproфлоксацин, необходимо получать достаточное количество жидкости. Следует избегать чрезмерной щелочности мочи.

Нарушенная функция почек

Поскольку цiproфлоксацин в основном выводится из организма в неизменном виде через почки, пациентам с нарушенной функцией почек необходима корректировка дозы, для того, чтобы избежать увеличения побочных реакций из-за кумуляции цiproфлоксацина.

Гепатобилиарная система

При приеме цiproфлоксацина сообщалось о случаях развития некроза печени и печеночной недостаточности с угрозой для жизни пациента. В случае появления каких-либо признаков и симптомов заболевания печени (таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд или напряженный живот) лечение следует прекратить.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

При приеме цiproфлоксацина сообщалось о гемолитических реакциях у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Применения цiproфлоксацина у таких пациентов противопоказано.

Резистентность

Во время или после курса лечения цiproфлоксацином, резистентные к цiproфлоксацину бактерии могут быть выделены с или без клинически определяемой суперинфекции. Риск увеличивается, особенно, во время длительной терапии и в случаях лечения нозокомиальных инфекций и/или инфекций, вызванных видами *Staphylococcus* и *Pseudomonas*.

Цитохром P450

Ципрофлоксацин подавляет изофермент CYP1A2 и поэтому может вызвать повышение сывороточной концентрации одновременно назначаемых веществ, которые также метаболизируются этим ферментом (например теофиллина, клозапина, оланзапина, ропинирола, тизанидина, дулоксетина, агомелатина).

Поэтому пациенты, принимающие указанные вещества одновременно с ципрофлоксацином, должны находиться под медицинским наблюдением с целью выявления клинических признаков передозировки. Также может возникнуть необходимость в определении сывороточных концентраций (например теофиллина). Одновременное назначение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Метотрексат

Одновременное назначение ципрофлоксацина и метотрексата не рекомендуется.

Влияние на результаты лабораторных анализов

Активность ципрофлоксацина *in vitro* против *Mycobacterium tuberculosis*, при проведении оценки результатов бактериологических тестов, может дать ложноотрицательный результат в образцах, взятых у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Реакции в месте введения

Местные реакции в области инъекции были зарегистрированы при внутривенном введении ципрофлоксацина. Такие реакции отмечались чаще, если время инъекции составляло менее 30 мин. Данные реакции могут проявляться как местные реакции кожи, которые быстро исчезают после завершения инфузий. Последующее внутривенное введение не противопоказано в случае, если местные реакции возникают повторно или усугубляются.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Некоторые побочные эффекты препарата, такие как головокружение, головная боль, сонливость и нарушение зрения могут снижать психомоторную реакцию и способность к концентрации и в связи с этим повысить риск в ситуациях, в которых наличие этих способностей особенно важно (например, при управлении автомобилем или другими механизмами).

При употреблении алкоголя эти побочные эффекты усилятся.

Передозировка

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

Симптомы: головокружение, тремор, головная боль, чувство усталости, судороги, галлюцинации, спутанность сознания, неприятные ощущения в

животе, почечную и печеночная недостаточность, обратимая нефротоксичность, кристаллурия и гематурия.

Лечение - специфического антидота нет. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, обеспечить достаточное поступление жидкости и провести другие меры неотложной помощи (например, промывание желудка с последующим введением активированного угля). Рекомендуются контролировать функцию почек, в частности определение рН мочи и, при необходимости, повышение ее кислотности, для предотвращения кристаллурии. Кальций или магний содержащие антациды могут теоретически уменьшить всасывание ципрофлоксацина при передозировке.

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

В случае передозировки, следует провести симптоматическое лечение. Из-за возможности пролонгации интервала QT следует проводить мониторинг ЭКГ.

Форма выпуска и упаковка

По 100 мл препарата во флаконы из полипропилена с градуировкой 100, с петлей - держателем, укупоренные полипропиленовыми крышками с резиновой подкладкой и снабженные колпачком с отрывным кольцом для вскрытия, наваренным на флакон.

По 1 флакону с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку или 120 флаконов вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают к коробку картонную (групповая).

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область, Карасайский район, Елтайский с/о, с. Кокозек

Наименование и страна держателя регистрационного удостоверения

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

Наименование и страна организации-упаковщика
ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Казахстан

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

ТОО «Kelun-Kazpharm» (Келун-Казфарм), Алматинская область,
Карасайский район, Ельтайский с/о, с. Кокозек., тел/факс: 8 (727) 312-14-01, e-mail: kelun_reg@mail.ru