

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Регистрационный номер: ЛП-003895

Торговое наименование: ципрофлоксацин

Международное непатентованное наименование: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 100 мл:

Действующее вещество: ципрофлоксацина лактат 254,4 мг (эквивалентно ципрофлоксацину 200,0 мг).

Вспомогательные вещества: натрия хлорид 900 мг, вода для инъекций до 100,0 мл.

Теоретическая осмолярность – 300 мОсм/л

Описание: прозрачный бесцветный или почти бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Ципрофлоксацин – синтетический противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов.

Механизм действия

Ципрофлоксацин обладает активностью *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных бактерий. Механизм бактерицидного действия связан с ингибированием фермента ДНК-гиразы бактерий (топоизомераз II и IV типов, необходимых для считывания генетической информации), вследствие чего нарушается синтез (или репликация) ДНК и синтез клеточных белков бактерий, рост и деление бактерий, возникают выраженные морфологические изменения и в результате наступает гибель бактериальной клетки. Ципрофлоксацин действует бактерицидно на грамотрицательные бактерии как находящиеся в фазе деления, так и на находящиеся в фазе покоя; на грамположительные – только в фазе деления.

Механизмы резистентности

Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальной топоизомеразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций. Единичные мутации приводят скорее к снижению чувствительности, чем к

развитию клинической устойчивости. Множественные мутации приводят к развитию клинической резистентности не только к ципрофлоксацину, но и другим препаратам хинолонового ряда. Также резистентность к ципрофлоксацину может формироваться и в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий и/или активации выведения из микробной клетки (эффлокс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованными на плаزمиде геном *Qnr*.

Механизмы резистентности, которые приводят к инактивации пенициллинов, цефалоспоринов, аминогликозидов, макролидов и тетрациклинов, вероятно, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. Микроорганизмы, резистентные к этим препаратам, могут быть чувствительны к ципрофлоксацину. Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности in vitro

Воспроизводимые критерии исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже.

Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ципрофлоксацина.

Микроорганизм	Чувствительный (мг/л)	Резистентный (мг/л)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1
<i>Pseudomonas spp.</i>	≤0,5	>1
<i>Acinetobacter spp.</i>	≤1	>1
<i>Staphylococcus¹ spp.</i>	≤1	>1
<i>Streptococcus pneumoniae²</i>	≤0,125	>2
<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis³</i>	≤0,5	>0,5
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,03	>0,06
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤0,5	>1

¹ *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина связаны с высокодозной терапией.

² *Streptococcus pneumoniae* – дикий тип *S. pneumoniae* не считается чувствительным к ципрофлоксацину и, таким образом, относится к категории микроорганизмов с промежуточной чувствительностью.

³ Штаммы со значением МИК, превышающим пороговое соотношение чувствительные/умеренно чувствительные, встречаются очень редко, и до сих пор сообщений о них не было. Тесты по идентификации и противомикробной чувствительности при обнаружении таких колоний необходимо повторить, и результаты должны быть подтверждены при анализе колоний в референсной лаборатории. До тех пор, пока не будут получены доказательства клинического ответа для штаммов с подтвержденными значениями МИК, превышающими используемый в настоящее время порог резистентности, они должны рассматриваться как резистентные.

Haemophilus spp. /Moraxella spp. – возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекции дыхательных путей, вызванных *Haemophilus influenzae*, нет.

⁴ Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим желательно располагать местной информацией о резистентности, особенно при лечении серьезных инфекций.

Данные института клинических и лабораторных стандартов для пограничных значений МИК (мг/л) и диффузионного тестирования (диаметр зоны, мм) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже.

Институт клинических и лабораторных стандартов. Пограничные значения МИК (мг/л) диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков.

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a
	>21 ^b	16-20 ^b	<15 ^a
	<1 ^a	2 ^a	>4 ^a

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б
<i>Haemophilus spp.</i>	<1 ^в	-	-
	>21 ^г	-	-
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^д	0,12-0,5 ^д	>1 ^д
	>41 ^д	28-40 ^д	<27 ^д
<i>Neisseria meningitides</i>	<0,03 ^е	0,06 ^е	>0,12 ^е
	>35 ^ж	33-34 ^ж	<32 ^ж
<i>Bacillus anthracis</i>	<0,25 ^а	-	-
<i>Yersinia pestis</i>			
<i>Francisella tularensis</i>	<0,5	-	-

^а этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-20 ч для штаммов *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, и *Bacillus anthracis*; 20-24 ч для *Acinetobacter spp.*, 24 ч для *Y. Pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще 24 ч).

^б этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением агара Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-18 ч.

^в этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenza* и *Haemophilus parainfluenza* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (НТМ), которую ингибируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 20–24 ч.

^г этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5 % CO₂ при температуре 35±2 °С в течение 16-18 ч.

^д этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1 % установленной ростовой добавки при температуре 36 ± 1 °C (не превышающей 37 °C) в 5 % CO₂ в течение 20-24 ч.

^е этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO₂ при 35 ± 2 °C в течение 20-24 ч.

^ж этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ) с добавлением определенной 2 % ростовой добавкой, который инкубируют с доступом воздуха при 35 ± 2 °C в течение 48 ч.

In vitro чувствительность к ципрофлоксацину

Распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. При тестировании чувствительности отдельных штаммов желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении серьезных инфекций. Если местная распространенность резистентности такова, что польза применения препарата, по крайней мере, в отношении нескольких типов инфекций, сомнительна, то необходимо проконсультироваться со специалистом.

In vitro была продемонстрирована активность ципрофлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов:

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы: *Aeromonas spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Brucella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Citrobacter koseri*, *Pasteurella spp.*, *Francisella tularensi*, *Salmonella spp.*, *Haemophilus ducreyi*, *Shigella spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Vibrio spp.*, *legionella spp.*, *Yersinia pestis*.

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumann*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia*

marcescens, *Streptococcus pneumoniae*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*.

Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Actinomyces spp.*, *Enterococcus faecium*, *Listeria monocytogene*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma urealitycum*, анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes*).

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенной (в/в) инфузии максимальная концентрация (C_{max}) ципрофлоксацина в плазме крови достигается в конце инфузии. При в/в введении фармакокинетика ципрофлоксацина была линейной в диапазоне доз до 400 мг. При в/в введении препарата 2 или 3 раза в сутки не отмечено кумуляции ципрофлоксацина и его метаболитов.

Распределение

Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови составляет 20 – 30 %. Активное вещество присутствует в плазме крови преимущественно в неионизированной форме. Ципрофлоксацин свободно распределяется в тканях и жидкостях организма. Объем распределения в организме составляет 2 – 3 л/кг. Концентрация ципрофлоксацина в тканях значительно превышает концентрацию в сыворотке крови.

Метаболизм

Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (M1), сульфоципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1 – M3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Выведение

Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное количество – через желудочно-кишечный тракт. Почечный клиренс составляет 0,18 – 0,30 л/ч/кг, общий клиренс составляет 0,48 – 0,60 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У пациентов с неизменной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3 – 5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Дети

В исследовании у детей значения C_{\max} и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) не зависели от возраста. Заметного увеличения значений C_{\max} и AUC при многократном применении препарата (в дозе 10 мг/кг 3 раза в день) не наблюдалось. У десяти детей с тяжелым сепсисом в возрасте менее 1 года значение C_{\max} составляло 6,1 мг/л (диапазон от 4,6 до 8,3 мг/л) после инфузии продолжительностью 1 час при дозе 10 мг/кг, а у детей в возрасте от 1 до 5 лет – 7,2 мг/л (диапазон от 4,7 до 11,8 мг/л). Значения AUC в соответствующих возрастных группах составили 17,4 мг*ч/л (диапазон от 11,8 до 32,0 мг*ч/л) и 16,5 мг*ч/л (диапазон от 11,0 до 23,8 мг*ч/л). Эти значения соответствуют диапазону, о котором сообщается для взрослых пациентов при применении терапевтических доз препарата. На основании фармакокинетического анализа у детей с различными инфекциями предполагаемое среднее время полувыведения составляет приблизительно 4 – 5 часов.

Показания к применению

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Для взрослых пациентов:

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella spp.* и стафилококками;
- инфекции среднего уха (средний отит), особенно если эти инфекции вызваны стафилококками и грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa*;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и/или осложненные инфекции мочевыводящих путей;
- инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит;
- инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит);
- инфекции кожи и мягких тканей;
- инфекции костей и суставов;
- сепсис;
- инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающие иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией);
- селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом;

- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*);

Для лечения следующих инфекционно-воспалительных заболеваний ципрофлоксацин может применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам:

- острый синусит;

- неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

Дети

- лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет;

- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и околосуставные ткани.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам. Одновременный прием с тизанидином из-за клинически значимых побочных эффектов (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский возраст до 18 лет (кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы). Беременность, период лактации.

С осторожностью

Выраженная почечная и/или печеночная недостаточность; миастения gravis; пожилой возраст; дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; эпилепсия (в т.ч. в анамнезе), снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе); выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт; психические заболевания (депрессия, психоз); поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами; повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT); заболевания сердца

(сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия); электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии); одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики); одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP 450 1A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин и др).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ципрофлоксацин противопоказан при беременности и грудном вскармливании. При необходимости применения ципрофлоксацина у матери в период лактации следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения.

Способ применения и дозы

В виде внутривенной инфузии в течение не менее 60 мин. Инфузионный раствор следует вводить медленно в крупную вену, что позволит предотвратить осложнения в месте введения. Инфузионный раствор можно вводить изолированно или вместе с другими совместимыми инфузионными растворами. Раствор для инфузии можно смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера и Рингера-лактата, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также с раствором, содержащим 5 % раствор декстрозы с 0,225-0,45 % раствором натрия хлорида.

Раствор, полученный после смешивания ципрофлоксацина с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности препарата к воздействию света и для того, чтобы сохранить стерильность раствора. Если совместимость с другим инфузионным раствором/препаратом не подтверждена, инфузионный раствор ципрофлоксацина следует вводить отдельно. Видимыми признаками несовместимости являются выпадение осадка, помутнение или изменение цвета раствора. Несовместимость имеет место быть, если растворы/препараты являются физически или химически не стабильными при значениях pH инфузионного раствора ципрофлоксацина (например, пенициллины, гепарин), и, в особенности, с растворами, которые изменяют значения pH в щелочную сторону (pH раствора ципрофлоксацина составляет 3,5-4,5).

При хранении инфузионного раствора ципрофлоксацина при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор в холодильнике и замораживать.

Раствор ципрофлоксацина светочувствителен, поэтому флакон следует вынимать из коробки только перед использованием.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Взрослые:

При инфекциях дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента) – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;

При инфекциях мочеполовой системы: острые неосложненные – от 200 мг 2 раза в сутки до 400 мг 2 раза в сутки, осложненные – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;

При аднексите, хроническом бактериальном простатите, орхите, эпидимите – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;

При диарее – 400 мг 2 раза в сутки;

При других инфекциях (см. раздел Показания к применению) – 400 мг 2 раза в сутки.

Особо тяжелые инфекции, представляющие угрозу для жизни, в особенности при наличии *Pseudomonas spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, в том числе пневмония, вызванная *Streptococcus spp.*, рецидивирующие инфекции при муковисцидозе, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит – 400 мг 3 раза в сутки.

При легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) – 400 мг 2 раза в сутки.

Пациентам пожилого возраста назначают более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от тяжести инфекции и показателя клиренса креатинина.

Дети:

При лечении осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет – 10 мг/кг 3 раза в сутки (максимальная суточная доза 1200 мг).

Продолжительность курса лечения – 10-14 дней. При легочной форме сибирской язвы (профилактика и лечение) – 10 мг/кг 2 раза в день. Максимальная разовая доза 400 мг, суточная – 800 мг. Общая продолжительность лечения 60 дней.

Дозирование в особых случаях:

При хронической почечной недостаточности: при клиренсе креатинина 30-60 мл/мин/1,73 кв.м или сывороточной концентрации креатинина от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза – 800 мг. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин/1,73 кв.м или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл и при проведении гемодиализа максимальная суточная доза – 400 мг. При гемодиализе ципрофлоксацин вводят после сеанса гемодиализа.

При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью коррекция дозы не требуется.

При перитонеальном диализе инфузионный раствор добавляется к диализату (внутриперитонеально) в дозе 50 мг на 1 л диализата 4 раза в сутки (каждые 6 ч).

Средний курс лечения: 1 день – при острой неосложненной гонорее; до 7 дней – при инфекции почек, мочевыводящих путей и брюшной полости; не более 2 месяцев – при остеомиелите и 7-14 дней – при всех остальных инфекциях. При стрептококковых инфекциях, в связи с опасностью поздних осложнений, лечение должно продолжаться не менее 10 дней. При инфекциях, вызванных *Chlamydia spp.*, лечение также следует продолжать не менее 10 дней. Лечение при легочной форме сибирской язвы у взрослых и детей следует назначать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность лечения ципрофлоксацином при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней. У пациентов с иммунодефицитом лечение проводят в течении всего периода нейтропении. Лечение следует проводить еще не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов.

Побочные действия

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицируют в соответствии с частотой их развития: очень часто ($>1/10$), часто ($1/10-1/100$), нечасто ($1/100-1/1000$), редко ($1/1000-1/10000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Нечасто: грибковые суперинфекции;

Редко: псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

Нечасто: эозинофилия;

Редко: анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитемия, лейкопения;

Очень редко: гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костномозгового кроветворения (угрожающее жизни).

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек;

Очень редко: анафилактические реакции, анафилактический шок (угрожающий жизни), сывороточная болезнь.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Нечасто: снижение аппетита и количества принимаемой пищи;

Редко: гипогликемия, гипергликемия.

Частота неизвестна: тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин.

Нарушения психики:

Нечасто: психомоторная гиперактивность/ажитация;

Редко: спутанность сознания, дезориентация, тревожность, депрессия (которая может приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), «кошмарные» сновидения, галлюцинации;

Очень редко: психотические реакции депрессия (которые могут приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид).

Частота неизвестна: нарушения внимания, нервозность, нарушение памяти, делирий.

Нарушения со стороны нервной системы:

Нечасто: головокружение, головная боль, нарушение сна, нарушение вкуса;

Редко: тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго, гипестезии, парестезии и дизестезии;

Очень редко: мигрень, нарушение координации движений, нарушение обоняния, гиперестезия, доброкачественная внутричерепная гипертензия;

Частота неизвестна: периферическая нейропатия и полинейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: нарушение зрения;

Очень редко: нарушение цветового восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:

Редко: временная тугоухость, шум в ушах, потеря слуха.

Нарушения со стороны сердца:

Редко: тахикардия;

Частота неизвестна: удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»).

Нарушения со стороны сосудов:

Редко: вазодилатация, снижение артериального давления, «приливы» крови к лицу;

Очень редко: васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Редко: нарушение дыхания (включая бронхоспазм), одышка.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: тошнота, диарея;

Нечасто: диспепсия, рвота, боли в животе, метеоризм;

Очень редко: панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина;

Редко: нарушение функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный);

Очень редко: гепатонекроз (прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Нечасто: зуд, сыпь, крапивница;

Редко: реакции фоточувствительности, образование волдырей;

Очень редко: точечные кровоизлияния на коже (петехии), мультиформная экссудативная эритема (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), узловатая эритема, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела);

Частота неизвестна: генерализованная пустулезная экзантема.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:

Нечасто: артралгия, скелетно-мышечная боль (в том числе боль в конечностях, боль в спине, боль в груди);

Редко: миалгия, артрит, тендовагинит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги;

Очень редко: мышечная слабость, тендинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: нарушение функции почек;

Редко: почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит;

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: реакции в месте введения препарата;

Нечасто: лихорадка;

Редко: отек, повышенное потоотделение;

Очень редко: нарушение походки.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:

Нечасто: повышение активности щелочной фосфатазы;

Редко: изменение концентрации протромбина, повышение активности амилазы;

Частота неизвестна: повышение международного нормализованного отношения (у пациентов, получающих антагонисты витамина К).

Частота развития следующих побочных эффектов при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацина (при внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме препарата внутрь:

Часто: рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь;

Нечасто: тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, 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, психические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Дети: у детей часто сообщалось о развитии артропатий.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Симптомы: тошнота, рвота, спутанность сознания, психическое возбуждение.

Лечение: специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, проводить симптоматическую терапию, обеспечить достаточное поступление жидкости. С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функцию почек, включая рН и кислотность мочи. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное количество (менее 10 %) препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, у пациентов, получающих лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды и антипсихотические препараты) (см. раздел «Особые указания»).

Теofilлин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и, соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных явлений; в очень редких случаях эти побочные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если

одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина.

Другие производные ксантина

Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание возникновения судорог, связанных с уменьшением концентрации фенитоина, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.

Циклоспорин

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфаниламочевины (например, глибенкламида, глимепирида) развитие гипогликемии может быть обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»).

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Метотрексат

При одновременном применении метотрексата и цiproфлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременно терапию метотрексатом и цiproфлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение.

Тизанидин

В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении цiproфлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) – в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке связаны гипотензивные (снижение артериального давления) и седативные (сонливость, вялость) побочные явления. Таким образом, одновременное применение цiproфлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано.

Дулоксетин

В ходе проведения клинического исследования было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких, как флувоксамин) может привести к увеличению AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с цiproфлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении цiproфлоксацина и дулоксетина.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC ропинирола на 60 % и 80 %, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола во время его совместного применения с цiproфлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Лидокаин

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, и цiproфлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22 % при его внутривенном введении. Несмотря на хорошую переносимость лидокаина, при

одновременном применении с ципрофлоксацином возможно усиление побочных эффектов вследствие взаимодействия.

Клозапин

При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 % соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Силденафил

При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение C_{max} и ППК силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Антагонисты витамина К

Совместное применение ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Особые указания

Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями

При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами.

Инфекции, обусловленные Streptococcus pneumoniae

Препарат Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных Streptococcus pneumoniae, из-за его ограниченной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать информацию о локальной резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя лабораторными тестами.

Инфекции мочевыводящих путей

Устойчивость к фторхинолонам *Escherichia coli*, наиболее распространенного патогенного микроорганизма, вызывающего инфекции мочевыводящих путей, варьирует в зависимости от региона РФ. При назначении рекомендуется принимать во внимание локальную распространенность резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам.

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов I A и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомagneмия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

Применение у детей

Было установлено, что ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*).

Гиперчувствительность

Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел «Побочное действие»), в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение препарата Ципрофлоксацин следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

Желудочно-кишечный тракт

При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, темная моча, зуд, болезненный живот – прием препарата Ципрофлоксацин следует прекратить.

У пациентов, принимающих препарат Ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха.

Опорно-двигательный аппарат

Пациентам с тяжелой миастенией следует применять ципрофлоксацин с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) применение препарата Ципрофлоксацин следует прекратить, исключить физические нагрузки, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом.

При приеме Ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии.

Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения препаратом Ципрофлоксацин. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение кортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии.

Препарат Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов.

Нервная система

Препарат Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности.

Пациентам с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС, ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск развития побочного действия препарата.

При применении препарата Ципрофлоксацин сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении судорог применение ципрофлоксацина следует прекратить.

Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая препарат Ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершённых (см. раздел «Побочное действие»). В случае развития любых побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, включая нарушения психики необходимо немедленно отменить препарат Ципрофлоксацин и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно».

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая препарат Ципрофлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов, как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентов следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата.

Кожные покровы

При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации.

Цитохром P450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, и оланзапин, агомелатин, так как увеличение концентрации этих препаратов в плазме крови, обусловленное ингибированием

их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции. Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи.

В условиях *in vitro* ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию *Mycobacterium tuberculosis*, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих препарат Ципрофлоксацин.

Дисгликемия

Как и в случае с другими фторхинолонами, при применении ципрофлоксацина возможно изменение концентрации глюкозы в крови, включая гипо- и гипергликемию. На фоне терапии ципрофлоксацином дисгликемия чаще может возникать у пациентов пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом, получающих сопутствующую терапию пероральными гипогликемическими препаратами (например, препаратами сульфонилмочевины) или инсулином. При применении ципрофлоксацина у таких пациентов возрастает риск развития гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы. Необходимо информировать пациентов о симптомах гипогликемии (спутанность сознания, головокружение, «волчий» аппетит, головная боль, нервозность, ощущение сердцебиение или учащение пульса, бледность кожных покровов, испарина, дрожь, слабость). Если у пациента развивается гипогликемия, необходимо немедленно прекратить лечение ципрофлоксацином и начать соответствующую терапию. В этих случаях рекомендуется перейти на терапию другим антибиотиком, отличным от фторхинолонов, если это возможно. При проведении лечения ципрофлоксацином у пациентов пожилого возраста, у пациентов с сахарным диабетом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Сведения о возможном влиянии лекарственного препарата для медицинского применения на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС. Поэтому во время лечения следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий, 0,2 %.

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

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в потребительскую упаковку (пачку картонную).

Для стационаров

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

По 120 флаконов вместе с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в групповую упаковку (коробку картонную).

Условия хранения

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

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

Организация, принимающая претензии потребителей:

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

Тел/факс: 8(707)307-29-65, e-mail: kelun-kazpharm@mail.ru.