МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Басиджен

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000035- 210116
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое название: Басиджен

Международное непатентованное название: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

Один флакон (100 мл) содержит:

действующее вещество: ципрофлоксацин 200 мг;

вспомогательные вещества: натрия хлорид 900 мг, динатрия эдетат 20 мг, лимонной кислоты моногидрат 12 мг, молочной кислоты 70 мг, натрия гидроксид 30 мг, вода для инъекций дост.количество.

Описание

Прозрачный с желтоватым оттенком раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Противомикробное средство – фторхинолон

Код АТХ: J01MA02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противомикробное средство широкого спектра действия, производное хинолона, подавляет бактериальную ДНК-гиразу (топоизомеразы II и IV, ответственные за процесс суперспирализации хромосомной ДНК вокруг ядерной РНК, что необходимо для считывания генетической информации), нарушает синтез ДНК, рост и деление бактерий; вызывает выраженные морфологические изменения (в том числе клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки.

Действует бактерицидно на грамотрицательные микроорганизмы в период покоя и деления (так как влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки), на грамположительные микроорганизмы действует только в период деления.

Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них ДНК-гиразы. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов ДНК-гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например, к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам.

Механизмы развития резистентности

Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций.

Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации в основном приводят к развитию клинической резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда.

Резистентность к ципрофлоксацину, как и ко многим другим антибиотикам, может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий (как это часто происходит в случае *Pseudomonas aeruginosa)* и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазмидах кодирующим 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 чувствительными к ципрофлоксацину.

Минимальная бактерицидная концентрация (МБК) обычно не превышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК) более чем в 2 раза.

Тестирование чувствительности in vitro

Воспроизводимые критерии тестирования 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]
Enterobacteriaceae	≤ 0,5	>1
Pseudomonas spp.	≤ 0,5	> 1
Acinetobacter spp.	≤ 1	> 1
Staphylococcus[1] *spp.*	≤ 1	> 1
Streptococcus pneumoniae[2]	≤ 0,125	> 2
Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis[3]	≤ 0,5	> 0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤ 0,03	> 0,06
Neisseria meningitides	≤ 0,03	> 0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов[4]	≤ 0,5	> 1

1. *Staphylococcus spp.* – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина 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 использующийся 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 инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.
4. Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном 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) и диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков.

Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный
Enterobacteriaceae	< 1[а]	2[а]	> 4[а]
	> 21[б]	16-20[б]	< 15[б]
Pseudomonas aeruginosa и другие бактерии, не относящиеся к семейству *Enterobacteriaceae*	< 1[а]	2[а]	> 4[а]
	> 21[б]	16-20[б]	< 15[б]
Staphylococcus spp.	< 1[а]	2[а]	> 4[а]
	> 21[б]	16-20[б]	< 15[б]
Enterococcus spp.	< 1[а]	2[а]	> 4[а]
	> 21[б]	16-20[б]	< 15[б]
Haemophilus spp.	< 1[в]	-	-
	> 21[г]	-	-
Neisseria gonorrhoeae	< 0,06[д]	0,12-0,5[д]	> 1[д]
	> 41[д]	28-40[д]	< 27[д]
Neisseria meningitides	< 0,03[е]	0,06[е]	> 0,12[е]
	> 35[ж]	33-34[ж]	< 32[ж]
Bacillus anthracis Yersinia pestis	< 0,25[а]	-	-
Francisella tularensis	< 0,5[3]	-	-

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

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 °C в течение 16-18 часов.

в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (HTM), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35 ± 2 °C в течение 20-24 часов.

г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением HTM, которую инкубируют в 5 % CO_2 при температуре 35 ± 2 °C в течение 16-18 часов.

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 % CO_2 в течение 20-24 часов.

е. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % CO_2 при 35 ± 2 °C в течение 20-24 часов.

ж. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с применением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (CAMHB) с добавлением определенной 2 % ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при 35 ± 2 °С в течение 48 часов.

In vitro чувствительность к ципрофлоксацину

Для определенных штаммов распространение приобретенной резистентности может различаться в зависимости от географического региона и с течением времени. В связи с этим при тестировании чувствительности штамма желательно иметь местную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций. Если местная распространенность резистентности такова, что польза применения препарата, по крайней мере, в отношении нескольких типов инфекций, сомнительна, - 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., Haemophilius 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, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens, Streptococcus pneumoniae, Peptostreptococcus spp., Propionibacterium acnes.*

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

Фармакокинетика

Всасывание

После в/в введения C_{max} ципрофлоксацина 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 (М1), сульфоципрофлоксацин (М2), оксоципрофлоксацин (М3), формилципрофлоксацин (М4), три из которых (М1-М3) проявляют антибактериальную активность *in vitro*, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность *in vitro* метаболита М4, 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 0,18-0,3 л/ч/кг; общий клиренс – 0,48-0,60 л/ч/кг. Примерно 1 % вводимой дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Дети

В исследовании у детей значения максимальной концентрации в плазме крови (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 у детей составляет приблизительно 4-5 часов.

Показания к применению

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванные *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* и стафилококками,
- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa или стафилококки*,
- инфекции глаз,
- инфекции почек и/или 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,
- 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*).

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*)

Противопоказания

Гиперчувствительность к ципрофлоксацину, любому другому компоненту препарата или другим препаратам из группы фторхинолонов; одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости).

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

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания (депрессия, психоз), миастения gravis, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, 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 том числе, антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP 4501A2 (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин), органические поражения головного мозга или инсульт.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ципрофлоксацин противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых:

- инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента): от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;
- инфекции 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;
- хронический бактериальный простатит, аднексит, орхит, эпидидимит: от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;
- диарея: 400 мг 2 раза в сутки;
- другие инфекции (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 т.ч. пневмония, вызванная *Streptococcus spp.*, рецидивирующие инфекции при муковисцидозе, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит: 400 мг 3 раза в сутки;
- легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика): 400 мг 2 раза в сутки.

Рекомендуемый режим дозирования для детей:

- инфекции при муковисцидозе (для детей от 5 до 17 лет): разовая доза 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки (максимальная разовая доза 400 мг);
- легочная форма сибирской язвы (постконтактная): разовая доза 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная разовая доза 400 мг).

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет): пациентам пожилого возраста следует назначать более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от тяжести заболевания и показателя клиренса креатинина.

Режим дозирования для взрослых пациентов с почечной недостаточностью:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина – 800 мг;
- при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более максимальная суточная доза ципрофлоксацина – 400 мг;

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза ципрофлоксацина – 800 мг;
- при клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м^2 и менее или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл и более максимальная суточная доза ципрофлоксацина – 400 мг.

В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин применяют после процедуры.

Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на продленном перитонеальном диализе: препарат добавляется к диализату (внутриперитонеально): 50 мг ципрофлоксацина на литр диализата, вводится 4 раза в сутки каждые 6 ч.

Взрослые пациенты с печеночной недостаточностью: коррекции дозы не требуется.

Режим дозирования у детей с нарушениями функции почек и печени изучен не был.

Способ применения: препарат вводится в виде внутривенной инфузии длительностью не менее 60 мин. Инфузионный раствор следует вводить медленно в крупную вену. Инфузионный раствор можно вводить изолированно или вместе с другими совместимыми инфузионными растворами.

Инфузионный раствор препарата совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера, раствором Рингера лактата, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также 5 % раствором декстрозы с 0,225 % раствором натрия хлорида или 0,45 % раствором натрия хлорида. Раствор, полученный после смешивания препарата с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности препарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора. Если совместимость с другим инфузионным раствором/препаратом не подтверждена, инфузионный раствор препарата ципрофлоксацина следует вводить отдельно. Видимыми признаками несовместимости являются выпадение осадка, помутнение или изменение цвета раствора. Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Продолжительность лечения зависит от тяжести, клинического течения и излечения заболевания. Важно продолжать лечение не менее 3 дней после исчезновения лихорадки или других клинических симптомов.

Несовместимость имеет место со всеми растворами/препаратами, которые физически или химически нестабильны при значении pH инфузионного раствора ципрофлоксацина (например, пенициллины, растворы гепарина) и, в особенности, с растворами, которые изменяют значение pH в щелочную сторону.

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

Средняя продолжительность лечения: взрослые: 1 день при острой неосложненной гонорее; до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекциях; весь период нейтропении у пациентов с ослабленными иммунитетом; не более 2 месяцев при остеомиелите; от 7 до 14 дней при других инфекциях. При инфекциях, вызванных *Streptococcus spp.*, из-за риска 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 начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность лечения ципрофлоксацином при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней. Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* (у пациентов от 5 до 17 лет), продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

Побочное действие

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (по имеющимся данным определить частоту встречаемости не представляется возможным).

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, панцитопения (угрожающая жизни), агранулоцитоз, 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* – гипергликемия, гипогликемия.

Нарушения психики: нечасто – психомоторная гиперактивность/ажитация; *редко* – спутанность сознания и дезориентация, тревога, депрессия (которая может приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид), нарушение сновидений (ночные кошмары), галлюцинации; *очень редко* – психотические реакции (которые могут приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид).

Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головокружение, головная боль, нарушение сна, нарушение вкуса; *редко* – тремор, судороги (включая приступы эпилепсии), вертиго, гипестезия, парестезия и дизестезия; *очень редко* – мигрень,

нарушение координации движений, нарушение обоняния, доброкачественная внутричерепная гипертензия, гиперестезия; *частота неизвестна* – периферическая нейропатия и полинейропатия.

Нарушения со стороны органа зрения: редко – расстройства зрения; *очень редко* – нарушение цветового восприятия.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: редко – шум в ушах, потеря слуха/нарушения 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 давление, ощущение «прилива» крови к лицу; *очень редко* – васкулит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: редко – нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, диарея; *нечасто* – диспепсия, рвота, боль в области живота, метеоризм; *очень редко* – панкреатит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина; *редко* – нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный); *очень редко* – некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – зуд, сыпь, крапивница; *редко* – реакции фоточувствительности, образование волдырей неуточненной этиологии; *очень редко* – петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (потенциально угрожающий жизни), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) (потенциально угрожающий жизни); *частота неизвестна* – острая 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, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги; *очень редко* – мышечная слабость, тендинит, разрыв 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; *нечасто* – болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка; *редко* – отеки, повышенное потоотделение, *очень редко* – нарушения походки.

Лабораторные и инструментальные данные: нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови; *редко* – изменение концентрации протромбина, повышение активности амилазы; *частота неизвестна* – повышение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, принимающих 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, транзиторное 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, угнетение костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреактит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий.

Дети: у детей чаще по сравнению со взрослыми сообщалось о развитии артропатий.

Передозировка

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

Лечение: специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние пациента, провести другие меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата.

С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функцию почек, включая pH и кислотность мочи.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (*антиаритмические препараты класса IA и III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики и антипсихотические препараты*), возможно удлинение интервала QT.

При одновременном применении ципрофлоксацина и *метотрексата* отмечается повышение концентрации *метотрексата* в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов *метотрексата*, что требует тщательного наблюдения за пациентами, получающими сочетанную терапию.

Одновременное применение *пробенецида* и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови (*пробенецид* замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками).

Одновременное применение *дулоксетина* и мощных ингибиторов изофермента CYP4501A2 (таких как *флувоксамин*) может привести к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и Cmax *дулоксетина*. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и *дулоксетина*.

Одновременное применение *ропинирола* и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP4501A2, приводит к увеличению AUC и Cmax *ропинирола* на 60 и 84 %, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты *ропинирола* во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

Одновременное применение *лидокаина* и ципрофлоксацина приводит к снижению клиренса *лидокаина* на 22 % при его внутривенном введении (возможно усиление побочных эффектов *лидокаина*).

При одновременном применении *клозапина* и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней возможно увеличение сывороточных концентраций *клозапина* и N-десметилклозапина на 29 % и 31 % соответственно (необходима коррекция режима дозирования *клозапина* во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии).

При одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 500 мг и *силденафила* в дозе 50 мг отмечалось увеличение AUC и Cmax *силденафила* в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск).

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах ципрофлоксацин повышает концентрацию и удлиняет период полувыведения *теофиллина* и других *ксантинов* (например, *кофеина*). Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих *теофиллин*, может вызвать возникновение теофиллин-индуцированных нежелательных явлений; в очень редких случаях эти побочные явления могут быть угрожающими для жизни. При одновременном применении с теофиллином

рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теофиллина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теофиллина.

Одновременное применение ципрофлоксацина и *фенитоина* может стать причиной повышения или снижения концентраций фенитоина в плазме крови, поэтому рекомендуется контролировать его концентрацию в течение всего периода одновременного применения препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии.

Одновременное применение ципрофлоксацина и *антагонистов витамина К* (например, *варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона*) может усилить их антикоагулянтный эффект. Выраженность этого эффекта может варьироваться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, так что степень влияния ципрофлоксацина на повышение МНО (международное нормализованное отношение) трудно оценить. Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина с *антагонистами витамина К*, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.

При одновременном применении ципрофлоксацина и *пероральных гипогликемических лекарственных препаратов,* главным образом *препаратов сульфонилмочевины* (например, *глибенкламида, глимепирида*), может усиливаться эффект последних.

При сочетании с *другими противомикробными лекарственными средствами* (*бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол*) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с *азлоциллином* и *цефтазидимом* при инфекциях, вызванных *Pseudomonas spp.*; с *мезлоциллином*, *азлоциллином* и *другими бета-лактамными антибиотиками* – при стрептококковых инфекциях; с *изоксазолилпенициллинами* и *ванкомицином* – при стафилококковых инфекциях; с *метронидазолом* и *клиндамицином* – при анаэробных инфекциях.

Одновременное применение с *циклоспорином*, ципрофлоксацин усиливает нефротоксическое действие *циклоспорина*, при этом отмечается увеличение концентрации сывороточного креатинина, вследствие чего, у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

При одновременном применении с *нестероидными противовоспалительными препаратами* (исключая *ацетилсалициловую кислоту*) повышается риск развития судорог.

Совместное применение *урикозурических лекарственных средств* приводит к замедлению выведения (до 50 %) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Одновременное применение ципрофлоксацина и *тизанидина* повышает Cmax в 7 раз (от 4 до 21 раза) и AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз) *тизанидина*, что повышает риск выраженного

снижения артериального давления и сонливости. Таким образом одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих *тизанидин*, противопоказано.

Особые указания

Перед назначением препарата необходимо убедиться, что штаммы микроорганизмов, вызывающие инфекционное заболевание, чувствительны к ципрофлоксацину.

Ципрофлоксацин не рекомендуется применять для лечения инфекций, вызванной *Streptococcus pneumoniae* из-за недостаточной эффективности в отношении возбудителя.

Во время длительной терапии ципрофлоксацином рекомендуется регулярно проводить общий анализ крови и функции почек и печени.

При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. При инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах.

Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT. 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. Поэтому следует с осторожностью применять ципрофлоксацин с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами, нейролептиками), у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), нескорректированным дисбалансом электролитов (например, при гипокалиемии и гипомагниемии)).

Иногда уже после введения первой дозы ципрофлоксацина может развиться гиперчувствительность к препарату, в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу.

В крайне редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции, вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.

При внутривенном введении ципрофлоксацина возможно возникновение местной реакции в месте введения препарата (отек, боль). Эта реакция встречается чаще, если время инфузии составляет 30 минут и более. Реакция быстро проходит после окончания инфузии и не является противопоказанием для последующего введения препарата, если только ее течение не осложняется.

Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP4501A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами (в том числе, теофиллина, метилксантина, кофеина, дулоксетина, клозапина), так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

In vitro в лабораторных тестах ципрофлоксацин подавляет рост *Mycobacterium spp.*, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, получающих ципрофлоксацин, отмечались гемолитические реакции. Назначение ципрофлоксацина данной категории пациентов возможно только в том случае, если потенциальная польза от применения превышает возможный риск. Необходимо наблюдение за пациентом.

При одновременном внутривенном введении ципрофлоксацина и лекарственных препаратов для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, электрокардиограммы.

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

Побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут возникнуть после первого применения препарата. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать в суицидальные мысли и самоповреждающее поведение, такие как попытки суицида, в том числе свершившиеся, если у пациента развивается одна из этих реакций, следует немедленно прекратить прием ципрофлоксацина и сообщить об этом врачу. Пациентам с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями головного мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы, ципрофлоксацин следует назначать только по "жизненным" показаниям.

При применении ципрофлоксацина сообщалось о случаях развития эпилептического статуса. Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать порог судорожной готовности. При возникновении судорог применение препарата следует прекратить.

При возникновении во время или после лечения тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. Противопоказано применение препаратов, тормозящих перистальтику кишечника.

У пациентов, применяющих фторхинолоны, в том числе ципрофлоксацин, зарегистрированы случаи сенсорной и сенсомоторной аксональной полинейропатии, поражающей мелкие и (или) крупные аксоны, и приводящие к парестезии, гипестезии, дизестезии и слабости. Симптомы могут проявиться вскоре после начала применения и быть необратимыми. Если у пациента развиваются симптомы нейропатии, включая боль, жжение, покалывание, онемение и (или) слабость или другие нарушения чувствительности, включая тактильную, болевую, температурную, вибрационную чувствительность и чувство положения, применение препарата ципрофлоксацин необходимо немедленно прекратить.

При применении ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение глюкокортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки, так как существует риск разрыва сухожилия, также необходимо проконсультироваться с врачом. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов.

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, прием ципрофлоксацина следует прекратить.

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

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

Следует учитывать содержание натрия хлорида в растворе ципрофлоксацина при лечении пациентов, у которых потребление натрия ограничено (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром).

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых изоферментами CYP4501A2, такими как ропинирол, оланзапин.

В период лечения следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами, искусственного УФ-облучения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Во время лечения следует воздержаться от управления транспортными средствами и от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл. По 100 мл раствора во флаконе из полиэтилена, закрытого крышкой. Каждый флакон оборачивают полипропиленовой пленкой BOPP. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, и производитель

Кларис Оцука Прайвит Лимитед

Юр. адрес: 5 этаж, Кларис Корпорейт Хедквортерс, Ниэр Пиримал Кроссинг, Эллисбридж, Ахмедабад – 380006, Индия

Адрес места производства: Чачарвади-Васана, Сананд, район Ахмедабад, Гуджарат – 382213, Индия

Адрес представительства в РФ для предъявления претензий

Представительство компании Кларис Лайфсайнсиз Лимитед

129346, г. Москва, ул. Коминтерна д. 48/5

Тел: +79268576183

Директор по регистрации
ООО «ФармаРег» (по доверенности)



А.В. Чорич