МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ИФИЦИПРО®

Международное непатентованное название: ЦИПРОФЛОКСАЦИН

Торговое наименование: ИФИЦИПРО®

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав на 1 мл раствора

Активное вещество

Ципрофлоксацина гидрохлорид (моногидрат).....2,375 мг

что эквивалентно ципрофлоксацину .....2,000 мг

Вспомогательные вещества: динатрия эдетат 0,050 мг, натрия гидроксид 0,200 мг, натрия хлорид 8,641 мг, молочная кислота (88% чистоты) 0,727 мг, что эквивалентно молочной кислоте 100% чистоты 0,640 мг, вода для инъекций - ск. треб. до 1 мл.

Описание: Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторхинолон.

Код АТХ : [J01MA02]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Препарат ингибирует фермент 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 т.ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Действует бактерицидно как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя. На фоне приема ципрофлоксацина не происходит параллельной выработки устойчивости к другим антибиотикам, не

принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам и многим другим антибиотикам. К ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии *(Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp., Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Providencia spp., Morganella morganii, Vibrio spp., Yersinia spp.),* другие грамотрицательные бактерии (*Haemophilus spp., Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Aeromonas spp., Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Campylobacter jejuni, Neisseria spp.);* некоторые внутриклеточные возбудители: *Legionella pneumophila, Brucella spp., Chlamydia trachomatis, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii, Corynebacterium diphtheriae;* грамположительные аэробные бактерии: *Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae).* Активен в отношении Bacillus anthracis in vitro. Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, резистентны и к ципрофлоксацину.

Чувствительность бактерий *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Mycobacterium avium* умеренная. К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides.* Не эффективен в отношении *Treponema pallidum.*

Фармакокинетика

После внутривенной инфузии 200 мг или 400 мг ципрофлоксацина время достижения максимальной концентрации (TC_{max}) - 60 мин, максимальная концентрация (C_{max}) – 2,1 мкг/мл и 4.6 мкг/мл соответственно. Связь с белками плазмы - 20-40 %.

Хорошо распределяется в тканях организма (исключая ткань, богатую жирами, например, нервную ткань). Концентрация в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, матке, семенной жидкости, ткани простаты, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. В спинномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация при отсутствии воспаления мозговых оболочек составляет 6-10% от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных - 14-37%.

Ципрофлоксацин хорошо проникает также в глазную жидкость, плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке.

Метаболизируется в печени (15-30 %) с образованием малоактивных метаболитов (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин).

При внутривенном введении период полувыведения - 5-6 ч, при хронической почечной недостаточности - до 12 ч. Выводится в основном почками путем канальцевой фильтрации и канальцевой секреции в неизмененном виде (50-70 %) и в виде метаболитов (10 %), остальная часть - через желудочно-кишечный тракт. Небольшое количество выводится с грудным молоком. После внутривенного введения концентрация в моче в течение первых 2 ч после введения почти в 100 раз больше, чем в сыворотке, что значительно превосходит минимальную подавляющую концентрацию для большинства возбудителей инфекций мочевыводящих путей.

Почечный клиренс - 3-5 мл/мин/кг; общий клиренс - 8-10 мл/мин/кг.

При хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина выше 20 мл/мин) процент выводимого через почки препарата снижается, но кумуляции в организме не происходит вследствие компенсаторного увеличения метаболизма препарата и выведения через желудочно-кишечный тракт.

Показания для применения

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые:

- заболевания нижних дыхательных путей (острый и хронический (в стадии обострения) бронхит, пневмония, бронхоэктатическая болезнь, инфекционные осложнения муковисцидоза);
- инфекции ЛОР-органов (острый синусит);
- инфекции почек и мочевыводящих путей (цистит, пиелонефрит);
- осложненные интраабдоминальные инфекции (в комбинации с метронидазолом), в т.ч. перитонит;
- хронический бактериальный простатит;
- неосложненная гонорея;
- брюшной тиф, кампилобактериоз, шигеллез;
- инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы,

флегмона);

- инфекции костей и суставов (остеомиелит, септический артрит);
- септицемия; инфекции на фоне иммунодефицита (возникающего при лечении иммунодепрессивными лекарственными средствами или у больных с нейтропенией);
- профилактика инфекций при хирургических вмешательствах.

Дети:

- терапия 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 для применения

Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам; одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости); псевдомембранозный колит; детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета, 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, синдром врожденного удлинения интервала Q-T, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал Q-T (в т. ч. антиаритмические IA и III классов), одновременное применение с ингибиторами ферментов CYP450 1A2, (в том числе теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин), пациенты , имеющие в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанных с приемом хинолонов, психические заболевания, судороги, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Ципрофлоксацин противопоказан в период беременности и грудного вскармливания.

Способ введения, режим дозирования, продолжительность лечения

Внутривенно инфузионно.

Препарат следует вводить внутривенно капельно в течение 30 мин при дозе 200 мг и 60 мин при дозе 400 мг. Раствор для инфузии можно смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера и Рингер-лактата, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5 % раствор декстрозы с 0,225 % - 0,45% раствором натрия хлорида.

Доза ципрофлоксацина зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функции почек у пациента.

- при инфекциях нижних дыхательных путей – 200-400 мг 2 раза в сутки;
- при неосложненной гонорее – 100 мг однократно , при эксорагенитальной – 100 мг 2 раза в сутки;
- при инфекциях мочевыводящих путей : острые неосложненные – 100 мг в сутки , осложненные – 200 мг 2 раза в сутки;
- при особо тяжелых инфекциях (стрептококковая пневмония, инфекционные осложнения муковисцидоза, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит), особенно вызванные Pseudomonas, Staphylococcus – 400 мг 3 раза в сутки;
- для профилактики послеоперационных инфекций – за 30- 60 мин до операции 200-400 мг; при продолжительности операции свыше 4 часов вводят повторно в той же дозе;
- легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика) – 400 мг 2 раза в сутки;

В педиатрической практике:

- при лечении осложнений, вызванных Pseudomonas aeruginosa у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет – 10 мг/кг 3 раза в сутки (максимальная 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 приема ципрофлоксацина – 60 дней.

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

При хронической почечной недостаточности: при скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина 31-60 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 скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин/1.73 кв. м или сывороточной концентрации креатинина выше 2мг/100 мл) и при проведении гемодиализа максимальная

суточная доза – 400мг; при гемодиализе ципрофлоксацин вводят после сеанса гемодиализа.

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

Средний курс лечения: 1 день – при острой неосложненной гонорее и цистите; до 7 дней – при инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости, в течение всего периода нейтропенической фазы – у больных с ослабленными защитными силами организма, но 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. У больных с иммунодефицитом лечение проводят в течение всего периода нейтропении.

Лечение следует проводить ещё не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов. После внутривенного применения можно продолжить лечение перорально.

Симптомы передозировки, меры по оказанию помощи при передозировке

Специфических симптомов передозировки нет, поэтому необходимо тщательно контролировать состояние больного, и проводить все мероприятия, направленные на поддержание жизненно – важных функций организма. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата. Специфический антидот отсутствует.

Возможные побочные действия при применении лекарственного препарата

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, боли в животе, метеоризм, снижение аппетита, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз, панкреатит.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, мигрень, повышенная утомляемость, тревожность, дезориентациия, тремор, бессонница, "кошмарные" сновидения, парестезии и дизестезии, гипестезии, судороги, гиперестезии, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), повышенная потливость, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также другие проявления психотических реакций (изредка прогрессирующие до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), обморок, тромбоз церебральных артерий, нарушение координации движений, периферическая нейропатия и полинейропатии, ажитация.

Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, потеря слуха.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма, вазодилатация, снижение артериального давления, удлинение интервала Q-T, желудочковые аритмии, в том числе типа «пируэт».

Со стороны кроветворной системы: нейропения, панцитопения, угнетение костно-мозгового кроветворения, лейкопения, гранулоцитопения, анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности амилазы, "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения, снижение азотовыделительной функции почек, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность .

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, тандовагинит, разрывы сухожилий (преимущественно – ахилловых), миалгия, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги, мышечная слабость, обострение симптомов миастении, нарушение походки.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями и появление маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, одышка, нарушение дыхания (включая бронхоспазм), сывороточная болезнь, эозинофилия, повышенная светочувствительность, васкулит, узловатая эритема, экссудативная мультиформная эритема, (в том числе синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции, анафилактический шок.

Местные реакции: отек, боль и жжение в месте введения, флебит.

Прочие: «приливы» крови к лицу, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Вследствие снижения активности процессов микросомального окисления в гепатоцитах повышает концентрацию и удлиняет период полувыведения теофиллина (и других ксантинов, например, кофеина), пероральных гипогликемических лекарственных средств, способствует снижению протромбинового индекса.

Нестероидные противовоспалительные средства (исключая ацетилсалициловую кислоту) повышают риск развития судорог.

Совместное применение с урикозурическими препаратами приводит к замедлению выведения (до 50%) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

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 изаксозолилпенициллинами и ванкомицином - при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином - при анаэробных инфекциях.

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина (отмечается повышение сывороточного креатинина), поэтому у таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

При одновременном применении усиливает действие непрямых антикоагулянтов, поэтому следует достаточно часто контролировать международное нормализованное отношение (МНО) во время совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии .

Повышает максимальную концентрацию тизанидина (Cmax) в 7 раз (от 4 до 21 раза) и площадь под фармакокинетической кривой концентрация–время в 10 раз (от 6 до 24 раз), что повышает риск выраженного снижения артериального давления и сонливости.

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал Q-T (антиаритмические IA и III классов) возможно удлинение интервала Q-T.

При одновременном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация - время».

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

При одновременном применении с ципрофлоксацином может замедляться почечный метаболизм метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови (увеличивается вероятность побочных явлений метотрексата).

Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению МПК 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 CYP450 1A2, приводит к увеличению Cmax и МПК 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 Cmax и МПК силденафила в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск).

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и лекарственными средствами, физико-химические свойства которых неустойчивы при кислой среде. Нельзя смешивать раствор для внутривенного введения с растворами, имеющими pH более 7.

Особые указания

При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. Ципрофлоксацин не является препаратом выбора при подозреваемой или установленной пневмонии, вызванной Streptococcus pneumoniae. 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. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть анафилактичекого шока. В этих случаях применение ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести

соответствующее лечение. У пожилых пациентов с заболеваниями сухожилий, или ранее получавших лечение глюкокортикостероидами, могут отмечаться случаи разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия). Побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут возникнуть после первого применения препарата. В очень редких случаях психоз может проявляться суицидальными попытками. В этих случаях следует немедленно прекратить прием ципрофлоксацина и сообщить об этом врачу. Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2. 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. Местная реакция (воспалительная реакция кожи в месте введения препарата - отек) встречается чаще, если время инфузии составляет 30 мин. или менее. Реакция быстро проходит после окончания инфузии и не является противопоказанием для последующего введения препарата, если только ее течение не осложнится. In vitro в лабораторных тестах ципрофлоксацин подавляет рост Mycobacterium spp., что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин. Следует учитывать содержание натрия хлорида в растворе ципрофлоксацина при лечении пациентов, у которых потребление натрия ограничено (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром).

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

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.

При возникновении болей в сухожилиях или при появлении первых признаков тендовагинита лечение ципрофлоксацином следует прекратить.

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

Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга, в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы ципрофлоксацин следует назначать только по «жизненным» показаниям.

В период лечения ципрофлоксацином следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-облучением в солярии.

Сведения о возможном влиянии лекарственного препарата на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл

По 100 мл во флакон из полиэтилена низкой плотности.

Один флакон в целлофановой обертке помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Срок годности

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

Условия хранения

При температуре не выше 30°С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель

«Юник Фармасьютикал Лабораториз»

(Отделение фирмы «Дж.Б.Кемикалс энд Фармасьютикалс Лтд.»)

Ворли, Мумбай 400 030, Индия

Адреса производственных площадок

1. Plot № №.304-308, G.I.D.C. Industrial Area,
   Panoli: 394 116, Gujarat State, India

2. Plot № 4, Phase IV, G.I.D.C. Industrial Area,
   Panoli: 394 116, Gujarat State, India

Представительство в России

г. Москва 121059, ул. Брянская, д. 5

Тел: (495) 662 18 11, Факс: (495) 662 18 12

Руководитель отдела регистрации **Некрасова О.В.**