ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

ЦЕПРОВА

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Цепрова

Международное непатентованное название: ципрофлоксацин

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав. 1 флакон (100 мл) содержит:

Активное вещество: ципрофлоксацина лактат 265,0 мг эквивалентный ципрофлоксацину 200,0 мг.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, молочная кислота, динатрия эдетат, вода для инъекций.

Описание. Прозрачный бесцветный или светло - желтый раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство - фторхинолон.

Код АТХ: [J01MA02].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Фармакодинамика

Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Препарат ингибирует 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 т.ч. клеточной стенки и мембран) и быструю гибель бактериальной клетки. Ципрофлоксацин действует бактерицидно как на грамотрицательные микроорганизмы размножающиеся, так и на находящиеся в фазе покоя, (т.к. влияет не только на ДНК-гиразу, но и вызывает лизис клеточной стенки). На грамположительные микроорганизмы - 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 актибиотикам, не принадлежащим к группе ингибиторов гиразы, что делает его высокоэффективным по отношению к бактериям, которые устойчивы, например к аминогликозидам, пенициллинам, цефалоспоринам, тетрациклинам.

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.*

К ципрофлоксацину чувствительны также *грамположительные аэробные бактерии*: *Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae).*

Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, устойчивы и к ципрофлоксацину.

Чувствительность бактерий *Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Mycobacterium avium* (расположенных внутриклеточно) - умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации).

К препарату резистентны: *Bacteroides fragilis, Pseudomonas cepacia, Pseudomonas maltophilia, Ureaplasma urealyticum, Clostridium difficile, Nocardia asteroides, Corynebacterium diphtheriae.*

Не эффективен в отношении *Treponema pallidum.*

Резистентность развивается крайне медленно, поскольку, с одной стороны, после действия ципрофлоксацина практически не остается персистирующих микроорганизмов, а с другой - у бактериальных клеток нет ферментов, инактивирующих его. Отсутствует перекрестная устойчивость с пенициллинами, цефалоспоринами, аминогликозидами.

Фармакокинетика

После внутривенной (в/в) инфузии 200 мг или 400 мг время достижения максимальной концентрации в плазме - 60 мин, величина максимальной концентрации – 2,1 мкг/мл и 4,6 мкг/мл, соответственно. Объем распределения - 2-3 л/кг, 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, матке, семенной жидкости, ткани предстательной железы, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, 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 невоспаленных мозговых оболочках составляет 6-10 % от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных - 14-37 %. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в глазную жидкость, бронхиальный секрет, 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).

Период полувыведения - 5-6 ч - при внутривенном введении, при хронической почечной недостаточности - до 12 ч. Выводится в основном почками путем тубулярной 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 минимальные подавляющие концентрации (МПК) 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 К ПРИМЕНЕНИЮ

Бактериальные инфекции, вызванные чувствительными микроорганизмами:

- 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, диарея «путешественников»;
- Инфекции кожи и мягких тканей (инфицированные язвы, раны, ожоги, абсцессы, флегмона);
- 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;
- Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы.

Применение у детей:

Терапия осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет, для профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis*).

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к фторхинолонам, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидроге-назы, детский и подростковый 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 (инфицирование *Bacillus anthracis*)), беременность, период лактации, одновременный прием с тизанидином (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости).

С осторожностью: выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении фторхинолонами, пожилой возраст.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Ципрофлоксацин вводится в виде внутривенной инфузии длительностью не менее 30 мин (200 мг) и 60 минут (400 мг). Доза ципрофлоксацина зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функции почек у пациента.

Инфузионные растворы, готовые к использованию, можно смешивать с 0,9 % раствором NaCl, 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 NaCl.

При инфекциях нижних дыхательных путей: 200-400 мг 2 раза в сутки;

При инфекциях мочевыводящих путей: острые неосложненные – 100 мг 2 раза в сутки; цистит у женщин (до менопаузы) – однократно 100 мг; осложненные – 200 мг 2 раза в сутки;

При неосложненной гонорее: 100 мг однократно, при экстрагенитальной – 100 мг 2 раза в сутки;

Инфекционная диарея: 200 мг 2 раза, курс лечения – 5-7 дней;

Особо тяжелые инфекции (стрептококковая пневмония, инфекционные осложнения муковисцидоза, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит), особенно вызванные Pseudomonas, Staphylococcus – 400 мг 3 раза в сутки;

Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика): 400 мг 2 раза в сутки;

Для профилактики инфекций при хирургических вмешательствах: 200-400 мг за 0,5-1 ч до операции; при продолжительности операции свыше 4 ч вводят повторно в той же дозе;

При других инфекциях (в зависимости от тяжести течения): 200-400 мг 2 раза в сутки.

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

В педиатрии:

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 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.

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

42161

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 мес – 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 еще не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновении клинических симптомов.

После в/в применения можно продолжить лечение перорально.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

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

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

Со стороны центральной нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, бессонница, "кошмарные" сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), 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), мигрень, обморочные состояния, тромбоз церебральных артерий.

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

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение артериального давления.

Со стороны кроветворной системы: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий, миалгия.

Лабораторные показатели: гипопротромбинемия, повышение активности "печеночных" трансаминаз и щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния на коже (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, васкулит, узловая эритема, экссудативная мультиформная эритема (в т.ч. синдром Стивенса-Джонсона), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

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

Прочие: общая слабость, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит), повышенная светочувствительность, "приливы" крови к лицу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, проводить обычные меры неотложной помощи, обеспечить достаточное поступление жидкости. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата.

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 препаратов, непрямых антикоагулянтов, способствует снижению протромбинового индекса.

Одновременный прием с тизанидином повышает максимальную плазменную концентрацию последнего в 7 раз (от 4 до 21 раза) и AUC в 10 раз (от 6 до 24 раз), что повышает риск выраженного снижения артериального давления и сонливости.

При сочетании с другими противомикробными препаратами (бета-лактамные антибиотики, аминогликозиды, ванкомицин, клиндамицин, метронидазол) активность ципрофлоксацина возрастает. 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.

Усиливает эффект варфарина и других непрямых антикоагулянтов, удлиняя время кровотечения.

Усиливает нефротоксическое действие циклоспорина, отмечается увеличение сывороточного креатинина. У таких пациентов необходим контроль этого показателя 2 раза в неделю.

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

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию, что приводит к уменьшению времени достижения его максимальной концентрации в плазме.

Совместное назначение урикозурических препаратов приводит к замедлению выведения (до 50 %) и повышению плазменной концентрации ципрофлоксацина.

Пробенецид увеличивает концентрацию в крови.

Препараты, подщелачивающие мочу (цитраты, натрия бикарбонат, ингибиторы карбоангидразы), снижают растворимость (возрастает вероятность кристаллурии).

При одновременном приеме усиливает действие непрямых антикоагулянтов.

Инфузионный раствор фармацевтически несовместим со всеми инфузионными растворами и лекарственными средствами, которые физико-химически неустойчивы при кислой среде (pH инфузионного раствора ципрофлоксацина – 3,9-4,5). Нельзя смешивать раствор для в/в введения с растворами, имеющими pH более 7.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Ципрофлоксацин не является препаратом выбора при подозреваемой или установленной пневмонии, вызванной Streptococcus pneumoniae.

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 следует прекратить (описаны отдельные случаи воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами).

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление 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.

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.

В период лечения следует избегать прямого воздействия ультрафиолетовых лучей.

Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психических и двигательных реакций.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для инфузий, 2 мг/мл.

По 100 мл в стерильные герметично закрытые флаконы из полиэтилена низкой плотности. На флакон наклеена этикетка. Флакон помещен в полипропиленовый пакет, затем в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ^{0}C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ЛЮПИН Лтд.», Индия

159, Си Эс Ти Роуд, Калина, Сантакруз (Ист), Мумбай 400 098

Претензии потребителей направлять по адресу:

Представительство «ЛЮПИН Лтд.» в г. Москве, Россия:

119571, г. Москва, ул. 26 Бакинских комиссаров, дом 9, офис 40.

Тел./факс: (495) 434-64-08, 434-81-52.

E-mail: info@lupinpharma.ru

LUPIN LIMITED MUMBAI INDIA

Менеджер отдела регистрации Паллави Суле

РОСЗДРАВНАДЗОР ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

42161