ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению препарата

ЦИПРОБАЙ® (CIPROBAY®)
таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Байер Шеринг Фарма АГ, Германия

Регистрационный номер П N013670/01

ИЗМЕНЕНИЕ № 2

Срок введения изменений с "14" апреля 2011 г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологическое действие **Фармакодинамика** Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. ~~Ципрофлоксацин in vitro обладает наиболее высокой активностью против грамотрицательных бактерий, в том числе против Pseudomonas aeruginosa, а также против таких грамположительных бактерий, как стафилококки и стрептококки. Анаэробные бактерии в целом менее чувствительны к ципрофлоксацину.~~ ~~Ципрофлоксацин действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий.~~ ~~Резистентность к ципрофлоксацину развивается медленно и постепенно. При применении ципрофлоксацина не отмечалось случаев плазмидной устойчивости, которая нередко развивается при применении β-лактамных антибиотиков, аминогликозидов и тетрациклинов.~~	**Фармакологическое действие** **Фармакодинамика** Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. ***Механизм действия*** Ципрофлоксацин обладает активностью *in vitro* в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Бактерицидное действие ципрофлоксацина осуществляется посредством ингибирования бактериальных топоизомераз II типа (топоизомераза II (ДНК-гираза) и топоизомераза IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. ***Механизмы резистентности*** Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена мутациями бактериальной топоизомеразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций. Резистентность ципрофлоксацина, связанная со спонтанными мутациями, развивается с частотой от $<10^{-9}$ до 10^{-6}. Перекрестная резистентность между фторхинолонами может развиваться, если в основе механизма резистентности лежат мутации. Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако множественные мутации в основном приводят к развитию клинической

~~Бактерии, содержащие плазмиды, также высокочувствительны к ципрофлоксацину.~~

~~В ходе применения ципрофлоксацина не вырабатывается параллельная резистентность возбудителей к антибиотикам других групп: β-лактамным антибиотикам, амино-гликозидам, тетрациклинам, макролидам, сульфаниламидам, производным тримето-прима или нитрофурана. Поэтому ципрофлоксацин высоко эффективен против бактерий, резистентных к антибиотикам этих групп.~~

~~Ципрофлоксацин сохраняет эффективность в отношении возбудителей, устойчивых к другим ингибиторам гиразы.~~

~~Благодаря своей химической структуре ципрофлоксацин высоко эффективен в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы.~~

~~В соответствии с результатами исследований in vitro к ципрофлоксацину чувствительны следующие патогенные микроорганизмы: семейство Enterobacteriaceae (Escherichia coli, семейство Salmonella, семейство Shigella, семейство Citrobacter, семейство Klebsiella, семейство Enterobacter, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Proteus spp. (индол-положительные и индол-отрицательные), Providencia spp., Morganella morganii, Yersinia spp.; семейство Neisseriaceae (семейство Branhamella, Moraxella catarrhlis, семейство Neisseria); семейство Spirillaceae (Vibrio spp., Campylobacter spp.); семейство Brucellaceae (Pasteurella multocida, Haemophilus spp., Brucella spp.); семейство Aeromonadaceae (Aeromonas); семейство Plesiomonadaceae (Plesiomonas spp.); семейство Pseudomonadaceae (Pseudomonas aeruginosa); семейство Legionellaceae (Legionella spp.); семейство неферментирующие бактерии (Acinetobacter spp.); семейство Micrococcaceae (Staphylococcus spp.), семейство Listeri-~~

резистентности к ципрофлоксацину и к перекрестной резистентности к препаратам хинолонового ряда. Резистентность к ципрофлоксацину может формироваться в результате снижения проницаемости клеточной стенки бактерий 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, не нарушают антибактериальную активность ципрофлоксацина. О перекрестной резистентности между ципрофлоксацином и другими классами противомикробных препаратов неизвестно. 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 исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице 1:

Таблица 1. 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
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
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 офлоксацину и таким образом, относится к категории микроорганизмов с

aceae (Listeria spp.), семейство Corynebacteriaceae (Corynebacterium spp.), семейство Chlamydiaceae (Chlamydia spp.).

Как in vitro, так и по данным исследования концентрации препарата в плазме крови (как суррогатного маркера) к ципрофлоксацину также чувствителен Bacillus anthracis.

Следующие микроорганизмы обладают варьирующей чувствительностью к ципрофлоксацину: семейство Brucellaceae (Gardnerella spp.), семейство неферментирующие бактерии (Flavobacterium spp., Alcaligenes spp.), семейство Micrococcaceae (Streptococcus agalactiae, Enterococcus faecalis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, группа Viridance стрептококков), семейство Mycoplasmataceae (Mycoplasma homonis), семейство Micobacteriaceae (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium fortuitum).

Перечисленные ниже микроорганизмы считаются резистентными к ципрофлоксацину: Enterococcus faecium, Ureaplasma urealyticum, Nocardia asteroids.

За некоторыми исключениями, анаэробные микроорганизмы умеренно чувствительны (в т.ч. Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp.) или резистентны к ципрофлоксацину (в т.ч. Bacteroides fragilis).

Ципрофлоксацин не эффективен против Treponema pallidum.

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 /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.

В таблице 2 представлены пограничные значения, установленные Институтом клинических и лабораторных стандартов (CLSI, ранее – NCCLS) для тестирования МИК (мг/л) или диффузионного тестирования с использованием дисков (диаметр зоны [мм]) с использованием дисков ципрофлоксацина 5 мкг.

Таблица 2. Институт клинических и лабораторных стандартов. Пограничные значения для МИК (мг/л) и для 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]

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 от 33 до 35°C (не превышающей 35°C) в течение 16-20 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 от 33 до 35°C (не превышающей 35°C) в течение 16-18 ч.

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

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

д Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности с использованием агара с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36°C ± 1°C (не превышающей 37°C) в 5% CO_2 в течение 20-24 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, - необходимо проконсультироваться со специалистом.

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

<u>*Аэробные грамположительные микроорганизмы*</u>: *Bacillus anthracis*, *Enterococcus faecalis* (многие штаммы обладают лишь умеренной чувствительностью), *Staphylococcus aureus* (метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus pneumoniae*.

<u>*Аэробные грамотрицательные микроорганизмы*</u>: *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter spp.*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.*

Для следующих микроорганизмов была показана варьирующая степень чувствительности к ципроф-

	локсацину: *Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Enterococcus faecalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Serratia marcescens.* Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают *Staphylococcus aureus* (метициллин-резистентный) и *Stenotrophomonas maltophilia.*
Как *in vitro*, так и по данным исследования концентрации препарата в плазме крови (как суррогатного маркера) к ципрофлоксацину также чувствителен Bacillus anthracis.	Как *in vitro*, так и по данным исследования концентрации препарата в плазме крови (в качестве суррогатного маркера) *Bacillus anthracis* также чувствителен к ципрофлоксацину.
Фармакокинетика	**Фармакокинетика**
Всасывание	*Всасывание*
После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонком кишечнике. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 1-2 часа. Биодоступность составляет около 70-80 %.	После перорального применения ципрофлоксацин быстро всасывается преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация ципрофлоксацина в сыворотке крови достигается через 1-2 ч. Биодоступность составляет около 70-80 %. Значения максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой «концентрация – время» (AUC) возрастают пропорционально дозе.
Распределение	*Распределение*
Связь ципрофлоксацина с белками плазмы составляет 20-30%; активное вещество присутствует в плазме 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.	Связь ципрофлоксацина с белками плазмы составляет 20-30%; активное вещество присутствует в плазме 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	*Метаболизм*
Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях. ~~Два из них обладают антибактериальной активностью~~.	Биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться четыре метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях (диэтилципрофлоксацин, сульфоципрофлоксацин, оксоципрофлоксацин, формилципрофлоксацин), три из которых проявляют антибактериальную активность *in vitro*.
Выведение	*Выведение*
Ципрофлоксацин выводится из организма преимущественно почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции; незначительное	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

количество – через желудочно-кишечный тракт. 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.	дозы выводится с желчью. В желчи ципрофлоксацин присутствует в высоких концентрациях. У больных с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.
Побочное действие ~~В клинических исследованиях ципрофлоксацина наиболее часто наблюдались следующие побочные реакции:~~ ~~***Частота ≥1% < 10%***~~ ~~Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея~~ ~~Со стороны кожных покровов: сыпь~~ ~~***Частота ≥ 0.1% < 1%***~~ ~~Организм в целом: астения (чувство слабости, повышенная утомляемость), кандидоз.~~ ~~Со стороны пищеварительной системы: боли в области живота; рвота; метеоризм, анорексия; изменение показателей печеночных тестов – аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы; гипербилирубинемия.~~ ~~Со стороны системы кроветворения: эозинофилия, лейкопения.~~ ~~Со стороны урогенитальной системы: повышение уровня креатинина и азота мочевины.~~ ~~Со стороны костно-мышечной системы: артралгии.~~ ~~Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, расстройства сна, беспокойство, спутанность сознания.~~ ~~Со стороны кожных покровов: зуд, крапивница, макулопапулёзная сыпь.~~ ~~Со стороны органов чувств: нарушение вкуса.~~ ~~***Частота ≥ 0.01% < 0.1%***~~ ~~Организм в целом: боли в конечностях, боли в спине, боли в грудной клетке~~ ~~Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение «прили-~~	**Побочное действие** Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении ципрофлоксацина распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: Часто: - > 1% < 10 % Нечасто: - > 0,1% <1 % Редко: - > 0,01% < 0,1% Очень редко: - < 0,01% *Со стороны системы кроветворения:* нечасто – эозинофилия; редко – лейкопения, анемия, нейтропения, лейкоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитемия; очень редко - гемолитическая анемия, агранулоцитоз, панцитопения (угрожающая жизни), угнетение костного мозга (угрожающая жизни). *Аллергические реакции*: нечасто - кожная сыпь, зуд, крапивница; редко - фотосенсибилизация, образование волдырей неуточненной этиологии, ангионевротический отек; очень редко - петехии, мультиформная эритема малых форм, узловатая эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни, синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз) в том числе потенциально угрожающий жизни, анафилактические реакции, анафилактический шок, сывороточная болезнь. *Со стороны сердечно-сосудистой системы*: редко - тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления (как результат системной вазодилатации), ощущение «прилива» крови к лицу (как симптом периферической вазодилатации), обморочные состояния; очень редко - васкулит. *Со стороны центральной нервной системы*: нечасто - головные боли, головокружение, нарушение сна; редко - парестезии и дизестезии, гипестезии, тремор, судороги и вертиго; очень редко - мигрень, нарушение координации движений, гиперестезия, внутричерепная гипертензия. *Психические расстройства:* нечасто - психомоторная

~~ва» крови к лицу, снижение артериального давления, обморочные состояния.~~ ~~Со стороны пищеварительной системы: кандидоз полости рта, желтуха, в том числе холестатическая, псевдомембранозный колит.~~ ~~Со стороны системы кроветворения: анемия, лейкопения (гранулоцитопения), лейкоцитоз, повышение или снижение уровня протромбина, тромбоцитопения, тромбоцитоз.~~ ~~Аллергические реакции: анафилактические реакции, лихорадка.~~ ~~Со стороны костно-мышечной системы: миалгии (боли в мышцах), отек суставов~~ ~~Со стороны центральной нервной системы: мигрень, галлюцинации, потливость, парестезии (в том числе периферическая парагезия), тревожность, кошмарные сновидения, депрессия, тремор, судороги, гиперестезия.~~ ~~Со стороны дыхательной системы: диспноэ, отек гортани.~~ ~~Со стороны кожных покровов: реакции фоточувствительности.~~ ~~Со стороны органов чувств: шум в ушах, временные нарушения слуха, расстройства зрения (диплопия, нарушение цветового восприятия), нарушения вкуса.~~ ~~Со стороны урогенитальной системы: острая почечная недостаточность, нарушения функции почек, вагинальный кандидоз, гематурия, кристаллурия, интерстициальный нефрит.~~ ~~*Прочие:* периферические отеки, гипергликемия.~~ ~~***Частота < 0.01%***~~ ~~Со стороны сердечно-сосудистой системы: васкулит.~~ ~~Со стороны пищеварительной системы: кандидоз, гепатит, некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности), угрожающий жизни псевдомембранозный колит с возможным смертельным исходом, панкреатит.~~	гиперактивность/ажитация; редко - спутанность сознания и дезориентация, тревожность, нарушение сна, депрессия, кошмарные сновидения, галлюцинации; очень редко - психотические реакции. *Со стороны дыхательной системы*: редко – нарушение дыхания (включая бронхоспазм). *Со стороны пищеварительной системы*: часто – тошнота, диарея; нечасто – рвота, боль в животе, диспепсия, метеоризм, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение концентрации билирубина; редко – нарушения функции печени, желтуха, гепатит (неинфекционный), псевдомембранозный колит (в очень редких случаях с возможным смертельным исходом); очень редко – панкреатит, некроз тканей печени (в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности). *Со стороны костно-мышечной системы*: нечасто – артралгия; редко - миалгия, артрит, повышение мышечного тонуса, мышечные судороги; очень редко – мышечная слабость, тендинит, разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении. *Со стороны органов чувств*: нечасто - нарушения вкуса; редко - шум в ушах, потеря слуха, расстройства зрения; очень редко - нарушение цветового восприятия, нарушения слуха, нарушение обоняния. *Со стороны мочеполовой системы:* нечасто - нарушения функции почек; редко - почечная недостаточность, гематурия, кристаллурия, тубулоинтерстициальный нефрит. *Прочие:* часто – локальные реакции в местах инъекций (только при внутривенном введении); нечасто – болевой синдром неспецифической этиологии, общее недомогание, лихорадка, грибковые суперинфекции, анорексия; редко – отеки, потливость (гипергидроз), гипергликемия; очень редко – нарушения походки. *Лабораторные показатели:* нечасто – повышение активности щелочной фосфатазы; редко – повышение активности амилазы, изменение концентрации протромбина.

~~Со стороны системы кроветворения: гемолитическая анемия, панцитопения (в том числе угрожающая жизни), агранулоцитоз, в крайне редких случаях угрожающее жизни угнетение костного мозга.~~ ~~Аллергические реакции: анафилактический шок, кожная сыпь, реакции подобные сывороточной болезни, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), синдром Лайелла (токсический эпидермальный некроз).~~ ~~Со стороны костно-мышечной системы: миастения, тендинит (преимущественно ахилловых сухожилий), частичный или полный разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых), обострение симптомов миастении.~~ ~~Со стороны центральной нервной системы: большие судорожные припадки, неустойчивая походка, психозы, повышение внутричерепного давления, атаксия, гиперестезия, повышение мышечного тонуса, мышечные подергивания.~~ ~~Со стороны кожных покровов: петехии, мультиформная эритема, узелковая эритема, стойкие высыпания на коже.~~ ~~Со стороны органов чувств: паросмия, аносмия.~~ ~~Прочие: повышение активности амилазы, липазы.~~ Кроме того, отмечались следующие нежелательные явления: тромбоз церебральных артерий, полиурия, альбуминурия, задержка мочи. Связь данных нежелательных явлений с применением ципрофлоксацина достоверно не подтверждена.	Кроме того, отмечались следующие нежелательные явления: тромбоз церебральных артерий, полиурия, альбуминурия, задержка мочи. Связь данных нежелательных явлений с применением ципрофлоксацина достоверно не подтверждена.
Взаимодействие с другими лекарственными ~~средствами~~	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**
Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов и минеральных добавок (содержащих кальций, алюминий, железо), сукралфата или	<u>Образование хелатных соединений</u> Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимер-

антацидов, и препаратов с большой буферной емкостью (например, антиретровирусные), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа **до**, либо через 4 часа **после** приема этих препаратов. Это ограничение не относится к ~~антацидам~~, принадлежащим к классу блокаторов H_2-рецепторов. Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина, молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина. При сочетанном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация - время». Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных побочных 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 за уровнем теофиллина в плазме крови и, если необходимо, то снизить дозу теофиллина. Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.	ных фосфатных соединений (таких как севеламер) и препаратов с большой буферной емкостью (таких как таблетки диданозина), содержащих магний, алюминий или кальций, снижает всасывание ципрофлоксацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа *до*, либо через 4 часа *после* приема этих препаратов. Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов. Прием пищи и молочных продуктов Следует избегать одновременного применения ципрофлоксацина и молочных продуктов или напитков, обогащенных минералами (например, молоко, йогурт, обогащенный кальцием апельсиновый сок), поскольку при этом всасывание ципрофлоксацина может уменьшаться. Однако кальций, входящий в состав других пищевых продуктов, существенно не влияет на всасывание ципрофлоксацина. Омепразол При сочетанном применении ципрофлоксацина и омепразола может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация - время». Теофиллин Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных побочных 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 за концентрацией теофиллина в плазме крови и, если необходимо, - снизить дозу теофиллина. Нестероидные противовоспалительные препараты Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги. Циклоспорин

При одновременной терапии ципрофлоксацином и циклоспорином наблюдалось кратковременное повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови. Одновременное применение ципрофлоксацина и варфарина может усилить действие последнего. В отдельных случаях одновременное применение ципрофлоксацина и глибенкламида может усилить действие глибенкламида (гипогликемия). Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови. При одновременном назначении ципрофлоксацина может замедляться тубулярный транспорт (почечный метаболизм) метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность побочных явлений метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими сочетанную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение. Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, сокращая период времени, необходимый для достижения его максимальной концентрации в плазме крови. При этом биодоступность ципрофоксацина не изменяется. В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации (С мах) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя «площадь под кривой соотношения концентрация-время (ППК) – в 10 раз	При одновременной терапии ципрофлоксацином и циклоспорином наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови. Варфарин Одновременное применение ципрофлоксацина и варфарина может усилить эффект варфарина. Глибенкламид В отдельных случаях одновременное применение ципрофлоксацина и глибенкламида может усилить действие глибенкламида (гипогликемия). Пробенецид Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови. Метотрексат При одновременном применении ципрофлоксацина может замедляться тубулярный транспорт (почечный метаболизм) метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность побочных явлений метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими сочетанную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение. Метоклопрамид Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина (при пероральном приеме), сокращая период времени, необходимый для достижения его максимальной концентрации в плазме крови. При этом биодоступность ципрофоксацина не изменяется. Тизанидин В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и тизанидина выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя «площадь под кривой зависимости концентрации от времени» (ППК) – в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны гипотензивные и седативные побочные явления. Таким

(от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны гипотензивные и седативные побочные явления. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное использование дулоксетина и мощных ингибиторов изоэнзима CYP450 1A2 (таких как флювоксамин) может вести к увеличению ППК и Cmax дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном назначении ципрофлоксацина и дулоксетина. ~~Ципрофлоксацин может применяться в комбинации с другими антибиотиками. Как было показано в исследованиях in vitro комбинированное применение ципрофлоксацина и β-лактамных антибиотиков, а также аминогликозидов сопровождалось преимущественно аддитивным и индифферентным эффектом; относительно редко наблюдалось усиление действия обоих препаратов и очень редко ослабление.~~ ~~Возможные комбинации препаратов с ципрофлоксацином включают:~~ ~~Против pseudomonas: азлоциллин, цефтазидим; против streptococci: мезлоциллин, азлоциллин, другие эффективные β-лактамные антибиотики; против staphylococci: β-лактамные антибиотики, особенно изоксазолил, пенициллины, ванкомицин; против anaerobes: метронидазол, клиндамицин.~~	образом, одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина противопоказано. Дулоксетин В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может вести к увеличению ППК и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина. Ропинирол Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и ППК ропинирола на 60 и 84 %, соответственно. Хотя обычно пациенты хорошо переносят лечение ропиниролом, имеются сообщения о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, связанном с развитием побочных эффектов при одновременном применении этих препаратов. Лидокаин В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение лидокаина и ципрофлоксацина, 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 назначении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно.

Менеджер по регистрации Кругленко М.А.

ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО "БАЙЕР" А/О "BAYER" * МОСКВА * 054141

МЗСР РФ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 3 ФГБУ ЦЭСМП

53870