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 № 3

Срок введения изменений с "___" 070611 201_ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологическое действие **Фармакодинамика**	**Фармакологическое действие** **Фармакодинамика**
Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов.	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.	*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,~~	*Механизмы резистентности* Резистентность *in vitro* к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций.

~~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 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.	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 исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице 1:	***Тестирование чувствительности in vitro*** Воспроизводимые критерии исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже:
~~*Таблица 1.*~~ Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ци-	Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ципрофлоксацина.

профлоксацина.

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 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.- в*озможно 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.

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 офлоксацину 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.- в*озможно 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

~~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, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже.

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]
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[з]	--	--

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 ч для штаммов *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa,* другим бактериям, не относящимся к семейству E*nterobacteriaceae, Staphylococcus spp., Enterococcus spp. и Bacillus anthracis;* 20-24 ч. для *Acinetobacter spp.,* 24 ч для.*Y. pestis* (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 ч.)

б. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением

нием дисков на определение чувствительности с *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35°С ± 2°С в течение 20-24 ч.

г Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением НТМ, которую инкубируют в 5% CO_2 при температуре 35°С ± 2°С 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°С ± 1°С (не превышающей 37°С) в 5% CO_2 в течение 20-24 ч.

воздуха при температуре 35±2 °С в течение 16-18 ч.

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

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

д. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам чувствительности (диффузионные тесты с использованием дисков для зон и раствор агара для МИК) с применением гонококкового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре 36°С ± 1°С (не превышающей 37°С) в 5% CO_2 в течение 20-24 ч.

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

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

***In vitro* чувствительность к ципрофлоксацину**

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

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

Аэробные грамположительные микроорганизмы: *Bacillus anthracis*, ~~*Enterococcus faecalis* (многие штаммы обладают лишь умеренной чувствительностью),~~ *Staphylococcus aureus*

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., Haemophilus*

(метициллин-чувствительные), *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus ~~pneumoniae~~*. *Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:* ~~*Burkholderia cepacia, Campylobacter spp., Citrobacter freundii, Enterobacter aerogenes, Enterobacter cloacae, Escherichia coli, Haemophilius influenzae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca,*~~ *Moraxella catarrhalis,* ~~*Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia spp., Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluoreseens, Serratia marceseens,*~~ *Shigella spp.* Для следующих микроорганизмов была показана варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину: *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 (в качестве суррогатного маркера) *Bacillus anthracis* также чувствителен к ципрофлоксацину.~~	*influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.* Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.* Другие микрооганизмы: *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 monocytogenes, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealitycum,* анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococus spp., Propionibacterium acnes*).
Фармакокинетика *Всасывание* 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* Связь ципрофлоксацина с белками	**Фармакокинетика** *Всасывание* 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* Связь ципрофлоксацина с белками плазмы крови

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* 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* 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 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается. **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., Esherichia. coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella*	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 ч. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается. **Показания к применению** Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами. ***Взрослые*** - инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомедуется назначать при невмониях, вызванные *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Esherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* и стафилококками, - инфекции среднего уха (средний отит), при-

и стафилококками, - инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая Pseudomonas и Staphylococcus.; - инфекции глаз; - инфекции почек и/или мочевыводящих путей; - инфекции половых органов, включая аднексит, простатит; ~~- гонорея;~~ - инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, перитонит); - инфекции кожи и мягких тканей; - инфекции костей и суставов; - сепсис; - инфекции или профилактика инфекций у пациентов со сниженным иммунитетом (пациенты, принимающих иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией). - селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом; - профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование Bacillus anthracis; *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** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (ги-	даточных 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, принимающих иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией), - селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом, - профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis)*, - профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitidis*, 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** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам (см. раздел «Состав»). Одновременное применение ципрофлоксацина и тизанидина из-за клинически значимых побоч-

потензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови.	ных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
Применение при беременности и в период ~~лактации~~ ~~Поскольку опыт применения ципрофлоксацина у женщин при беременности и в период лактации отсутствует, его не следует назначать этой категории пациентов.~~	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Безопасность применения ципрофлоксацина у беременных не установлена. Однако на основании результатов исследований на животных нельзя полностью исключить вероятность неблагоприятного воздействия на суставные хрящи новорожденных, в связи с этим ципрофлоксацин не следует назначать беременным женщинам. В тоже время в ходе исследований на животных тератогенного действия (мальформаций) установлено не было. Ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко. Из-за потенциального риска повреждения суставных хрящей новорожденных, ципрофлоксацин не следует назначать кормящим женщинам.
Применение у детей Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), ассоциированных с Pseudomonas aeruginosa и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования Bacillus anthracis).	**Применение у детей** Ципрофлоксацин не рекомендуется применять у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*). Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и сухожилия.
Способ применения и дозы ~~Внутрь натощак, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Может приниматься независимо от приема пищи.~~ Если препарат применяется натощак, активная субстанция всасывается быстрее. В этом случае таблетки не следует запивать молочными продуктами или обогащенными кальцием (например, молоко, йогурт, соки с повышенным содержанием кальцием). Кальций, содержащийся в обычной пище, не влияет на всасывание ципрофлоксацина.	**Способ применения и дозы** Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Если препарат применяется натощак, активная субстанция всасывается быстрее. В этом случае таблетки не следует запивать молочными продуктами или напитками, обогащенными кальцием (например, молоко, йогурт, соки с повышенным содержанием кальция). Кальций, содержащийся в обычной пище, не влияет на всасывание ципрофлоксацина. Если из-за тяжести состояния или по иным причинам пациент лишен возможности принимать

Если из-за тяжести состояния или по иным причинам пациент лишен возможности принимать таблетки, ему рекомендуется проводить парентеральную терапию инфузионным раствором ципрофлоксацина, а после улучшения состояния перейти на прием таблетированной формы препарата.
При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

Взрослые:

Показания	Разовая доза для взрослых с учетом кратности приемов в сутки (ципрофлоксацин, мг, пероральный прием)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	~~2 раза в день по 250 мг или 500 мг~~
~~*Инфекции мочевыводящих путей*~~	
- острые, неосложнённые	~~от 2-х раз в день по 125 мг до 1-2 раза в день по 250 мг~~
- цистит у женщин (до менопаузы)	~~разовая доза 250 мг~~
- осложненные	~~2 раза в день по 250 мг или 500 мг~~
Гонорея	
- экстрагенитальная	~~2 раза в день по 125 мг~~
- острая, неосложненная	~~разовая доза 250 мг~~
Диарея	от 1 до 2 раз в день по 500 мг
Другие инфекции (см. «Показания»)	~~2 раза в день по 500 мг~~
Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. - стрептококковая пневмония - рецидивирующие инфекции при муковисцидозе лёг-	~~2 раза в день по 750 мг~~

таблетки, ему рекомендуется проводить парентеральную терапию инфузионным раствором ципрофлоксацина, а после улучшения состояния перейти на прием таблетированной формы препарата.
При отсутствии других назначений рекомендуется соблюдать следующий режим дозирования:

Взрослые:

Показания	Разовая доза для взрослых с учетом кратности приемов в сутки (ципрофлоксацин, мг, пероральный прием)
Инфекции дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2х500 мг до 2х750 мг
Инфекции мочеполовой системы:	
- острые, неосложнённые	от 2х250 мг до 2х500 мг
- цистит у женщин (до менопаузы)	1х500 мг
- осложненные	от 2х500 мг до 2х750 мг
- аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 2х500 мг до 2х750 мг
Гонорея	
- экстрагенитальная	2х250 мг
- острая, неосложненная	1х500 мг
Диарея	2х500 мг
Другие инфекции (см. раздел «Показания к применению»)	2х500 мг
Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. - стрептококковая пневмония - рецидивирующие инфекции при муковисцидозе лёгких - инфекции костей и суставов - септицемия - перитонит.	2х750 мг

ких - инфекции костей и суставов - септицемия - перитонит. В особенности при наличии Pseudomonas, Staphylococcus или Streptococcus	
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	~~2 раза в день по 500 мг~~

В особенности при наличии *Pseudomonas spp., Staphylococcus spp.* или *Streptococcus spp.*	
Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика)	2х500 мг
Профилактика инвазивных инфекций, вызванных *Neisseria meningitides*	1х500 мг

Режим дозирования у ~~пожилых пациентов~~

При лечении пациентов пожилого возраста следует применять как можно более низкие дозы ципрофлоксацина, исходя из тяжести заболевания и клиренса креатинина (например, при клиренсе креатинина30-50 мл/мин рекомендуемая доза ципрофлоксацина составляет 250-500 мг каждые 12 ч.).

Дети

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных Pseudomonas aeruginosa (у детей от 5 до 17 лет) рекомендуемая доза ципрофлоксацина составляет 10 мг/кг веса внутривенно 3 раза в сутки (максимальная доза 1200 мг). Продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

~~Легочная форма сибирской язвы (профилактика и лечение)~~

- ***Взрослые***: 500 мг 2 раза в день.
- ***Дети***: 15 мг/кг веса 2 раза в день. Не следует превышать максимальную разовую дозу 500 мг и суточную дозу – 1000 мг.

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

Общая продолжительность приема ци-

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.

Дети

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:

Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных Pseudomonas aeruginosa (у детей от 5 до 17 лет) рекомендуемая доза ципрофлоксацина составляет 10 мг/кг веса внутривенно 3 раза в сутки (максимальная доза 1200 мг). Продолжительность терапии составляет 10-14 дней.

Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика)

- ***Взрослые***: 500 мг 2 раза в день.
- ***Дети***: 15 мг/кг веса 2 раза в день. Не следует превышать максимальную разовую дозу 500 мг и суточную дозу – 1000 мг.

Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования.

Общая продолжительность приема ципрофлок-

профлоксацина при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.	ставляет 60 дней.
Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени	***Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени у взрослых***
~~*Взрослые:*~~	1. Нарушение функции почек
1. Нарушение функции почек	1.1. 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 доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки.
1.1. При клиренсе креатинина от 31 до 60 мл/мин/1.73 м^2 или его концентрации в плазме крови от 1.4 до 1.9 мг/100 мл максимальная доза ципрофлоксацина при внутривенном введении должна составлять 1000 мг в сутки.	1.2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м^2 и менее или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более, максимальная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки.
1.2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1.73 м^2 или менее, или его концентрации в плазме крови от 2 мг/100 мл или более, максимальная доза ципрофлоксацина при внутривенном введении должна составлять 500 мг в сутки.	2. Нарушение функции почек и гемодиализ Режим дозирования аналогичен описанному в пункте 1.2. В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры.
2. Нарушение функции почек + гемодиализ Режим дозирования аналогичен описанному в пункте 1.2; в дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после ~~этой~~ процедуры.	3. Нарушение функции почек и перитонеальный диализ у амбулаторных пациентов 1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацина (или 2 таблетки по 250 мг).
3. Нарушение функции почек + перитонеальный диализ у амбулаторных пациентов 1 таблетка по 500 мг ципрофлоксацина (или 2 таблетки по 250 мг).	4. Нарушение функции печени Корректировки дозы не требуется.
4. Нарушение функции печени Корректировка дозы не требуется.	5. Нарушение функции почек и печени Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1.1. и 1.2.
5. Нарушение функции почек и печени Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1.1. и 1.2.	
~~*Дети:*~~ Режим дозирования у детей ~~с почечной и печеночной недостаточностью~~ изучен не был.	***Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени у детей*** Режим дозирования у детей с нарушениями функций почек и печени изучен не был.
Продолжительность ~~применения~~ Продолжительность терапии зависит от тяжести заболевания, клинического и	***Продолжительность терапии*** Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологическо-

бактериологического контроля. Важно продолжать лечение систематически, по меньшей мере 3 дня после исчезновения лихорадки или других клинических симптомов заболевания.

Средняя продолжительность лечения:

- 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите;
- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, брюшной полости;
- в течение всего периода нейтропении у пациентов с ослабленным иммунитетом;
- максимально 2 месяца при остеомиелите;
- 7-14 дней при других инфекциях.

При инфекциях, вызванных стрептококками, из-за риска поздних осложнений лечение должно продолжаться ~~как минимум, в течение~~ 10 дней.

При инфекциях, вызванных хламидиями, терапию также следует проводить ~~как минимум в течение~~ 10 дней.

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, ан-~~

го контроля. Важно продолжать лечение систематически, не менее 3 дней после исчезновения лихорадки или других клинических симптомов.

Средняя продолжительность лечения:

- 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите,
- до 7 дней при инфекциях почек, мочевыводящих путей, органов брюшной полости,
- весь период нейтропении у пациентов с ослабленным иммунитетом,
- не более 2 месяцев при остеомиелите,
- от 7 до 14 дней при других инфекциях.

При инфекциях, вызванных стрептококками, из-за риска поздних осложнений лечение должно продолжаться не менее 10 дней.

При инфекциях, вызванных хламидиями, лечение также следует продолжать не менее 10 дней

Побочное действие

Перечисленные ниже неблагоприятные реакции классифицировали следующим образом: «очень часто» (≥ 10), «часто» (≥1/100, <1/10), «нечасто» (≥1/1000, <1/100), «редко» (≥1/10 000, <1/1000), «очень редко» (≤10 000), «частота неизвестна».

Неблагоприятные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений и частота которых не оценивалась, обозначены «неизвестно».

Часто ≥1% - <10%	**Нечасто** ≥0,1% - <1%	**Редко** ≥0,01% - <0,1%	**Очень редко** <0,01%	**Частота неизвестна**
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ				
	Грибковые суперинфекции	Псевдомембранозный колит *(в очень редких случаях с возможным смертельным исходом)*		

~~гионевротический 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 артериальногодавления (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 гиперактивность, агитация; 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 случа-~~

СО СТОРОНЫ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ				
	Эозинофилия	Лейкопения Анемия Нейтропения Лейкоцитоз Тромбоцитопения Тромбоцитемия	Гемолитическая анемия Агранулоцитоз Панцитопения *(угрожающая жизни)* Угнетение костного мозга *(угрожающее жизни)*	
СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ				
		Аллергические реакции Аллергический отек/Ангионевротический отек	Анафилактические реакции Анафилактический шок *(угрожающий жизни)* Сывороточная болезнь	
СО СТОРОНЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЯ				
	Анорексия	Гипергликемия		
ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА				
	Психомоторная гиперактивность/агитация	Спутанность сознания и дезориентация Тревожность Нарушение сна Депрессия Кошмарные сновидения Галлюцинации	Психотические реакции	
СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги	Мигрень Нарушение координации движений	Периферическая нейропатия и полинейропатия

~~ях 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.~~

	Нарушение вкуса	Вертиго	Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия	
СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ				
		Расстройства зрения	Нарушение цветового восприятия	
СО СТОРОНЫ ОРГАНА СЛУХА И ЛАБИРИНТНЫЕ НАРУШЕНИЯ				
		Шум в ушах Потеря слуха	Нарушения слуха	
СО СТОРОНЫ СЕРДЦА				
		Тахикардия		Удлинение интервала QT Желудочковые аритмии (в том числе типа «пируэт»)*
СО СТОРОНЫ СОСУДОВ				
		Вазодилатация Снижение артериального давления Ощущение «прилива» крови к лицу	Васкулит	
СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ, ОРГАНОВ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И СРЕДОСТЕНИЯ				
		Нарушение дыхания (включая бронхоспазм)		
СО СТОРОНЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА				
Тошнота Диарея	Рвота Боль в животе Диспепсия Метеоризм		Панкреатит	

	СО СТОРОНЫ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ				
	Повышение активности «печеночных» трансаминаз Повышение концентрации билирубина	Нарушения фунции печени Желтуха Гепатит (неинфекционный)	Некроз тканей печени *(в крайне редких случаях прогрессирующий до угрожающей жизни печеночной недостаточности)*		
	СО СТОРОНЫ КОЖИ И ПОДКОЖНЫХ ТКАНЕЙ				
	Сыпь Зуд Крапивница	Фотосенсибилизация Образование волдырей неуточненной этиологии	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 по-*		

			тенциально угрожающий жизни	
СО СТОРОНЫ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНОЙ И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ				
	Артралгия	Миалгия Артрит Повышение мышечного тонуса, мышечные судороги	Мышечная слабость Тендинит Разрыв сухожилий (преимущественно ахилловых) Обострение симптомов миастении	
СО СТОРОНЫ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ				
	Нарушение функции почек	Почечная недостаточность Гематурия Кристаллурия Тубулоинтерстициальный нефрит		
ОБЩИЕ РАССТРОЙСТВА И НАРУШЕНИЯ В МЕСТЕ ВВЕДЕНИЯ				
	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость (гипергидроз)	Нарушение походки	
ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ				
	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение концентрации протромбина Повышение активности амилазы		

* чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к раз-

	витию удлинения интервала QT *Дети* У детей часто сообщалось о развитии артропатий.
Взаимодействие с другими лекарственными ~~средствами~~	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**
	Антиаритмические препараты классов I A и III Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина с антиаритмическими препарата класса I A или класса III, так как ципрофлоксацин может оказывать аддитивный эффект с удлинением интервала QT (см. раздел «Особые указания»).
Образование хелатных соединений Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных 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.	Образование хелатных соединений Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сукральфата, антацидов, полимерных фосфатных соединений (таких как севеламер, карбонат лантана) 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.	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 ципроф-	Омепразол При сочетанном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отме-

локсацина и ~~омепразола~~ может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация - время».	чаться 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.	Теофиллин Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, 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.
	Другие производные ксантина Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в сыворотке крови.
Нестероидные противовоспалительные препараты Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.	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 преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.	Циклоспорин При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо два раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.
~~Варфарин~~ ~~Одновременное применение ципрофлоксацина и варфарина может усилить эффект варфарина.~~	
Глибенкламид В отдельных случаях одновременное применение ципрофлоксацина и ~~глибенкламида~~ может усилить действие глибенкламида (гипогликемия).	Глибенкламид В отдельных случаях одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих глибенкламид, может усилить действие глибенкламида (гипогликемия).

Пробенецид Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ~~пробенецида~~ и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови.	Пробенецид Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение препаратов, содержащих пробенецид, 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.	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.
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 образом, одновременное применение ципрофлоксацина и ~~тизанидина~~ противопоказано.	Тизанидин В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в плазме крови: увеличение максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя «площадь под кривой зависимости концентрации от времени» (AUC) – в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны гипотензивные и седативные побочные явления. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, 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,	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 AUC и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении

можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина.	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.~~	Ропинирол Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и AUC 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.
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.	Лидокаин В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что одновременное применение препаратов, содержащих лидокаин, 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.	Клозапин При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней наблюдалось увеличение сывороточных концентраций клозапина и N - десметилклозапина на 29 % и 31 %, соответственно. Следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить коррекцию режима дозирования клозапина во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.
	Силденафил При одновременном применении у здоровых добровольцев ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила в дозе 50 мг отмечалось увеличение C_{max} и AUC силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/ риск.

	Антагонисты витамина К Совместное применении ципрофлоксацина и антагонистов витамина К (например, варфарина, аценокумарола, фенпрокумона, флуиндона) может приводить к усилению их антикоагулянтного действия. Величина этого эффекта может изменяться в зависимости от сопутствующих инфекций, возраста и общего состояния пациента, поэтому сложно оценить влияние ципрофлоксацина на увеличение МНО (международное нормализованное отношение). Следует достаточно часто контролировать МНО во время совместного применения ципрофлоксацина и антагонистов витамина К, а также в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии.
Особые указания	**Особые указания** Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. Инфекции, обусловленные *Streptococcus pneumoniae* Ципрофлоксацин не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, из-за его недостаточной эффективности в отношении возбудителя. Инфекции половых путей При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать локальную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах. Нарушения со стороны сердца Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел «Побочное действие»). У пожилых пациентов отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Поэтому следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов I A и III),

Было установлено, что, ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных по безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), ~~ассоциированных~~ с Pseudomonas aeruginosa и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования Bacillus anthracis). ~~При амбулаторном лечении пациентов с пневмонией, вызванной бактериями рода Pneumococcus, ципрофлоксацин не следует использовать, как препарат первого выбора.~~ В некоторых случаях побочные реакции со стороны ЦНС могут возникнуть после первого применения препарата. ~~В редких случаях депрессия и психозы могут прогрессировать до состояния, представляющих опасность для жизни и здоровья самого пациента.~~ В связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможных риск побочного действия препарата. При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены	или у пациентов с повышенным риском развития аритмии типа «пируэт» (например, с известной пролонгацией интервала QT, некорректированной гипокалиемией). Применение у детей Было установлено, что, ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний день данных о безопасности применения ципрофлоксацина у детей до 18 лет, большинство из которых имеют муковисцидоз легких, не установлено связи между повреждением хряща или суставов с приемом препарата. Не рекомендуется использовать ципрофлоксацин у детей для лечения других заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей от 5 до 17 лет), связанных с *Pseudomonas aeruginosa* и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования *Bacillus anthracis*). Гиперчувствительность Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиться гиперчувствительность к препарату, в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. 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. Желудочно-кишечный тракт При возникновении во время или после лечения ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. У пациентов, перенесших заболевание печени, может отмечаться холестатическая желтуха, а также временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы. Опорно-двигательный аппарат При первых признаках тендинита (болезненный

препарата и назначения соответствующего лечения (ванкомицин внутрь в дозе 250 мг 4 раза в сутки). Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. У пациентов, ~~особенно~~ перенесших заболевание печени, может отмечаться холестатическая желтуха, а также временное повышение печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы. ~~Соблюдение соответствующего режима дозирования требуется при назначении препарата пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, как описано в разделе «Способ применения и дозы».~~ ~~Иногда, уже после приема первой дозы ципрофлоксацина могут наблюдаться аллергические реакции. В очень редких случаях анафилактический шок. Прием ципрофлоксацина следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение.~~ При первых признаках тендинита ~~(боль и отек в области сухожилий)~~ применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки, и проконсультироваться с врачом. У пожилых пациентов, получавших лечение глюкокортикостероидами, могут отмечаться случаи разрыва ахиллового сухожилия. При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому ~~рекомендовано~~ избегать контакта с прямыми солнечными лучами. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминают солнечные ожоги). Цитохром Р450 Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором ~~энзимов 1А2 цитохрома Р450~~. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизирующихся данны-	отек в области сустава, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом. У пожилых пациентов с заболеваниями сухожилий, или ранее получавших лечение глюкокортикостероидами, могут отмечаться случаи разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия). Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов. <u>Нервная система</u> Больным с эпилепсией и перенесшим заболевания ЦНС (например, снижение порога судорожной готовности, судорожные припадки в анамнезе, нарушения мозгового кровообращения, органические поражения головного мозга или инсульт) в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС ципрофлоксацин следует применять только в тех случаях, когда ожидаемый клинический эффект превосходит возможный риск побочного действия препарата. В некоторых случаях побочные реакции со стороны ЦНС 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. <u>Кожные покровы</u> При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги). <u>Цитохром Р450</u> Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин и др., так как увеличение

ми ~~энзимами~~, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин и др., так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, может вызвать ~~специфичеекие побочные эффекты~~.	концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции. Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи. *In vitro* в лабораторных тестах ципрофлоксацин подавляет рост *Mycobacterium spp.*, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.
Влияние на способность ~~к вождению автотранепорта и управлению механизмами~~ ~~Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций (особенно при одновременном употреблении алкоголя).~~	**Влияние на способность управлять автомобилем и движущимися механизмами** Фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, могут нарушать способность пациентов управлять автомобилем и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС.

Руководитель отдела
регистрации и сертификации

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

Сычева Е.И.