

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ципродокс

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, 500 мг, 750 мг

Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд., Индия

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» **15 06 16** 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика Противомикробный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Действует бактерицидно. Препарат ингибирует фермент ДНК-гиразу бактерий, вследствие чего нарушаются репликация ДНК и синтез клеточных белков бактерий. Ципрофлоксацин действует как на размножающиеся микроорганизмы, так и на находящиеся в фазе покоя. К Ципрофлоксацину чувствительны грамотрицательные аэробные бактерии: энтеробактерии (<i>Escherichia coli</i>, <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Hafnia alvei</i>, <i>Edwardsiella tarda</i>, <i>Providencia</i> spp., <i>Morganella morganii</i>, <i>Vibrio</i> spp., <i>Yersinia</i> spp.), другие грамотрицательные бактерии (<i>Haemophilus</i> spp., <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Aeromonas</i> spp., <i>Pasteurella multocida</i>, <i>Plesiomonas shigelloides</i>, <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Neisseria</i> spp.); некоторые внутриклеточные возбудители: <i>Legionella pneumophila</i>, <i>Brucella</i> spp., <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i>,	Фармакологические свойства Фармакодинамика Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антибактериальный препарат широкого спектра действия из группы фторхинолонов. Механизм действия Ципрофлоксацин обладает активностью <i>in vitro</i> в отношении широкого спектра грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. Бактерицидное действие ципрофлоксацина осуществляется посредством ингибирования бактериальных топоизомераз II типа (топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК. Механизмы резистентности Резистентность <i>in vitro</i> к ципрофлоксацину часто обусловлена точечными мутациями бактериальных топоизомераз и ДНК-гиразы и развивается медленно посредством многоступенчатых мутаций. Единичные мутации могут приводить скорее к снижению чувствительности, чем к развитию клинической устойчивости, однако мно-

Старая редакция	Новая редакция															
<i>Mycobacterium kansasii</i>, <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>. К Ципрофлоксацину чувствительны также грамположительные аэробные бактерии: <i>Staphylococcus</i> spp. (<i>S.aureus</i>, <i>S.haemolyticus</i>, <i>S.hominis</i>, <i>S.saprophyticus</i>), <i>Streptococcus</i> spp. (<i>St.pyogenes</i>, <i>St.agalactiae</i>). Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, устойчивы и к ципрофлоксацину. Чувствительность бактерий <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Enterococcus faecalis</i> умеренна. К препарату резистентны <i>Corynebacterium</i> spp., <i>Bacteroides fragilis</i>, <i>Pseudomonas cepacia</i>, <i>Pseudomonas maltophilia</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, <i>Clostridium difficile</i>, <i>Nocardia asteroides</i>. Действие препарата в отношении <i>Treponema pallidum</i> изучено недостаточно.	жественные 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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) и/или активации выведения из микробной клетки (эффлюкс). Сообщается о развитии резистентности, обусловленной локализованным на плазидах кодирующим геном <i>Qnr</i>. 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.															
Фармакокинетика При пероральном приеме ципрофлоксацин быстро всасывается из ЖКТ. Биодоступность препарата составляет 50-85%. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови здоровых добровольцев при пероральном приеме (до еды) 250, 500, 750 и 1000 мг препарата, достигается через 1-1,5 часа и составляет 1,2; 2,4; 4,3 и 5,4 мкг/мл соответственно. Перорально принятый ципрофлоксацин распределяется в тканях и жидкостях организма. Высокие концентрации препарата наблюдаются в желчи, легких, почках, печени, желчном пузыре, матке, семенной жидкости, ткани простаты, миндалины, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках. Концентрация препарата в этих тканях выше, чем в сыворотке. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в кости, глазную жидкость, бронхиальный секрет, слюну, кожу, мышцы, плевру, брюшину, лимфу. Накапливающаяся концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в	Тестирование чувствительности in vitro Воспроизводимые критерии исследования чувствительности к ципрофлоксацину, утвержденные Европейским комитетом по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST), представлены в таблице ниже. Европейский комитет по определению чувствительности к антибиотикам. Пограничные значения МИК (мг/л) в клинических условиях для ципрофлоксацина.															
	<table><tr><th>Микроорганизм</th><th>Чувствительный [мг/л]</th><th>Резистентный [мг/л]</th></tr><tr><td><i>Enterobacteriaceae</i></td><td>≤0,5</td><td>>1</td></tr><tr><td><i>Pseudomonas</i> spp.</td><td>≤0,5</td><td>>1</td></tr><tr><td><i>Acinetobacter</i> spp.</td><td>≤1</td><td>>1</td></tr><tr><td><i>Staphylococcus</i>¹ spp.</td><td>≤1</td><td>>1</td></tr></table>	Микроорганизм	Чувствительный [мг/л]	Резистентный [мг/л]	<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1	<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,5	>1	<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1	>1	<i>Staphylococcus</i> ¹ spp.	≤1	>1
Микроорганизм	Чувствительный [мг/л]	Резистентный [мг/л]														
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤0,5	>1														
<i>Pseudomonas</i> spp.	≤0,5	>1														
<i>Acinetobacter</i> spp.	≤1	>1														
<i>Staphylococcus</i> ¹ spp.	≤1	>1														

Изменение № 3 к Инструкции С. 3

Старая редакция	Новая редакция		
2-7 раз выше, чем в сыворотке. Объем распределения в организме составляет 2-3,5 л/кг. В спинномозговую жидкость препарат проникает в небольшом количестве, где его концентрация составляет 6-10% от таковой сыворотки. Степень связывания ципрофлоксацина с белками плазмы составляет 30%. У больных с неизменной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается. Основной путь выведения ципрофлоксацина из организма – почки. С мочой выводится 50-70%. От 15 до 30% выводится с экскрементами. Больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина ниже 20мл/мин/1,73м²) необходимо назначать половину суточной дозы препарата.	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ²	<0,125	>2
	<i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Moraxella catarrhalis</i> ³	≤0,5	>0,5
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	≤0,03	>0,06
	<i>Neisseria meningitidis</i>	≤0,03	>0,06
	Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов ⁴	≤0,5	>1
5	1. <i>Staphylococcus spp.</i> – пограничные значения для ципрофлоксацина и офлоксацина связаны с высокодозной терапией. 2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> – дикий тип <i>S. pneumoniae</i> 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. <i>Haemophilus spp./Moraxella spp.</i> – возможно выявление штаммов <i>Haemophilus influenzae</i> с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина – 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных <i>H. Influenzae</i>, 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 лаборатор-		

Изменение № 3 к Инструкции С. 4

Старая редакция	Новая редакция																																																													
	ных стандартов для пограничных значений МИК (мг/л) и диффузионного тестирования (диаметр зоны [мм]) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже. Пограничные значения для МИК (мг/л) и для диффузионного тестирования (мм) с использованием дисков. (Институт клинических и лабораторных стандартов) <table><tr><th>Микроорганизм</th><th>Чувствительный</th><th>Промежуточный</th><th>Резистентный</th></tr><tr><td rowspan="2"><i>Enterobacteriaceae</i></td><td><1^а</td><td>2^а</td><td>>4^а</td></tr><tr><td>>21^б</td><td>16-20^б</td><td><15^б</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i></td><td><1^а</td><td>2^а</td><td>>4^а</td></tr><tr><td>>21^б</td><td>16-20^б</td><td><15^б</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Staphylococcus spp.</i></td><td><1^а</td><td>2^а</td><td>>4^а</td></tr><tr><td>>21^б</td><td>16-20^б</td><td><15^б</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Enterococcus spp.</i></td><td><1^а</td><td>2^а</td><td>>4^а</td></tr><tr><td>>21^б</td><td>16-20^б</td><td><15^б</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Haemophilus spp.</i></td><td><1^в</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>>21^г</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Neisseria gonorrhoeae</i></td><td><0,06^а</td><td>0,12-0,5^а</td><td>>1^а</td></tr><tr><td>>41^а</td><td>28-40^а</td><td><27^а</td></tr><tr><td rowspan="2"><i>Neisseria meningitides</i></td><td><0,03^с</td><td>0,06^с</td><td>>0,12^с</td></tr><tr><td>>35^ж</td><td>33-34^ж</td><td><32^ж</td></tr><tr><td><i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i></td><td><0,25^а</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td><i>Francisella tularensis</i></td><td><0,5^з</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> а. Этот воспроизводимый стандарт применим только к тестам с использованием разведений с бульоном с приме-	Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный	<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б	<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б	<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б	<i>Haemophilus spp.</i>	<1 ^в	-	-	>21 ^г	-	-	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^а	0,12-0,5 ^а	>1 ^а	>41 ^а	28-40 ^а	<27 ^а	<i>Neisseria meningitides</i>	<0,03 ^с	0,06 ^с	>0,12 ^с	>35 ^ж	33-34 ^ж	<32 ^ж	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i>	<0,25 ^а	-	-	<i>Francisella tularensis</i>	<0,5 ^з	-	-
Микроорганизм	Чувствительный	Промежуточный	Резистентный																																																											
<i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а																																																											
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б																																																											
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> и другие бактерии, не относящиеся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а																																																											
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б																																																											
<i>Staphylococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а																																																											
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б																																																											
<i>Enterococcus spp.</i>	<1 ^а	2 ^а	>4 ^а																																																											
	>21 ^б	16-20 ^б	<15 ^б																																																											
<i>Haemophilus spp.</i>	<1 ^в	-	-																																																											
	>21 ^г	-	-																																																											
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<0,06 ^а	0,12-0,5 ^а	>1 ^а																																																											
	>41 ^а	28-40 ^а	<27 ^а																																																											
<i>Neisseria meningitides</i>	<0,03 ^с	0,06 ^с	>0,12 ^с																																																											
	>35 ^ж	33-34 ^ж	<32 ^ж																																																											
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i>	<0,25 ^а	-	-																																																											
<i>Francisella tularensis</i>	<0,5 ^з	-	-																																																											

Изменение № 3 к Инструкции С. 5

Старая редакция	Новая редакция
	нением катионного скорректированного бульона Мюллера-Хинтона (САМНВ), который инкубируют с доступом воздуха при температуре $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 16-20 ч для штаммов <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, другим бактериям, не относящимся к семейству <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Staphylococcus spp.</i>, <i>Enterococcus spp.</i> и <i>Bacillus anthracis</i>; 20-24 ч. для <i>Acinetobacter spp.</i>, 24 ч для <i>Y. pestis</i> (при недостаточном росте инкубировать еще в течение 24 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 $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 16-18 ч. в. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков для определения чувствительности с <i>Haemophilus influenzae</i> и <i>Haemophilus parainfluenzae</i> с применением бульонной тестовой среды для <i>Haemophilus spp.</i> (НТМ), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре $35^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 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 $35^\circ\text{C}\pm 2^\circ\text{C}$ 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 гоноккоккового агара и 1% установленной ростовой добавки при температуре $36^\circ\text{C}\pm 1^\circ\text{C}$ (не превышающей 37°C) 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 (САМНВ) с добавлением 5% крови овец, который инкубируют в 5% CO_2 при $35\pm 2^\circ\text{C}$ 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 (САМНВ) с добавлением определенной 2% ростовой добавки, который инкубируют с доступом воздуха при $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 48 ч. <i>In vitro</i> 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 инфор-

Изменение № 3 к Инструкции С. 6

Старая редакция	Новая редакция
	мацию 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. <i>In vitro</i> была продемонстрирована активность ципрофлоксацина в отношении следующих чувствительных штаммов микроорганизмов: <u>Аэробные грамположительные микроорганизмы:</u> <i>Bacillus anthracis</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-чувствительные), <i>Staphylococcus saprophyticus</i>, <i>Streptococcus spp.</i> <u>Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:</u> <i>Aeromonas spp.</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Brucella spp.</i>, <i>Neisseria meningitidis</i>, <i>Citrobacter koseri</i>, <i>Pasteurella spp.</i>, <i>Francisella tularensi</i>, <i>Salmonella spp.</i>, <i>Haemophilus ducreyi</i>, <i>Shigella spp.</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Vibrio spp.</i>, <i>Legionella spp.</i>, <i>Yersinia pestis</i>. <u>Анаэробные микроорганизмы:</u> <i>Mobiluncus spp.</i> <u>Другие микроорганизмы:</u> <i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Chlamydia pneumoniae</i>, <i>Mycoplasma hominis</i>, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>. Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: <i>Acinetobacter baumann</i>, <i>Burkholderia cepacia</i>, <i>Campylobacter spp.</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Enterococcus faecalis</i>, <i>Enterobacter aerogenes</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>, <i>Klebsiella oxytoca</i>, <i>Morganella morganii</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Proteus mirabilis</i>, <i>Proteus vulgaris</i>, <i>Providencia spp.</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Pseudomonas fluorescens</i>, <i>Serratia marcescens</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Peptostreptococcus spp.</i>, <i>Propionibacterium acnes</i>. Считается, что природной резистентностью к ципрофлоксацину обладают <i>Staphylococcus aureus</i> (метициллин-резистентный),

Изменение № 3 к Инструкции С. 7

Старая редакция	Новая редакция
Показания к применению Инфекции и воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к Ципрофлоксацину микроорганизмами: - дыхательных путей; - уха, горла и носа;	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, <i>Actinomyces</i> spp., <i>Enterococcus faecium</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycoplasma genitalium</i>, <i>Ureaplasma urealyticum</i>, анаэробные микроорганизмы (за исключением <i>Mobiluncus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp., <i>Propionibacterium acnes</i>). 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 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 (M1), сульфаципрофлоксацин (M2), оксоципрофлоксацин (M3), формилципрофлоксацин (M4), три из которых (M1-M3) проявляют антибактериальную активность <i>in vitro</i>, сопоставимую с антибактериальной активностью налидиксовой кислоты. Антибактериальная активность <i>in vitro</i> метаболита M4, присутствующего в меньшем количестве, больше соответствует активности норфлоксацина.

Старая редакция	Новая редакция
- почек и мочевыводящих путей; - половых органов; - пищеварительной системы (в том числе рта, зубов, челюстей); желчного пузыря и желчевыводящих путей; - кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей; - опорно-двигательного аппарата. Ципрофлоксацин показан для лечения сепсиса и перитонита, а также для профилактики и лечения инфекций у больных со сниженным иммунитетом (при терапии иммунодепрессантами).	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 неизменной 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, вызванных <i>Klebsiella spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Proteus spp.</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Haemophilus spp.</i>, <i>Moraxella catarrhalis</i>, <i>Legionella spp.</i> и стафилококками; • инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая <i>Pseudomonas aeruginosa</i> или стафилококки; • инфекции глаз; • инфекции почек и/или мочевыводящих путей; • инфекции половых органов, включая аднексит, гонорею, простатит; • инфекции брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-

Старая редакция	Новая редакция
Противопоказания - беременность; - период грудного вскармливания; - детский и подростковый возраст до 18 лет; - повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов. Раздел отсутствует Раздел отсутствует	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, принимающие иммунодепрессанты или пациенты с нейтропенией); • селективная деконтаминация кишечника у пациентов со сниженным иммунитетом; • профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование <i>Bacillus anthracis</i>); • профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>. Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств. Дети • лечение осложнений, вызванных <i>Pseudomonas aeruginosa</i> у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет; • профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование <i>Bacillus anthracis</i>). Противопоказания • беременность и период грудного вскармливания; • повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам (см. раздел «Состав»); • одновременное применение ципроф-

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы Доза Ципрофлоксацина зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, веса и функций почек у пациента. Рекомендуются обычно дозы: <i>Ципрофлоксацин в лекарственной форме таблетки по 250мг и 500мг для перорального приема:</i> - неосложненные заболевания почек и мочевыводящих путей - по 250 мг, а в осложненных случаях по 500 мг 2 раза в сутки; - заболевания нижних отделов дыхательных путей средней тяжести - по 250 мг, а в более тяжелых случаях по 500 мг, 2 раза в сутки; - для лечения гонореи рекомендуется однократный прием Ципрофлоксацина в дозе 250-500 мг; - гинекологические заболевания, энтериты и колиты с тяжелым течением и высокой температурой, простатиты, остеомиелиты - по 500 мг 2 раза в сутки (для лечения банальной диареи можно использовать в дозе 250 мг 2 раза в сутки). Препарат следует принимать натощак, запивая достаточным количеством жидкости. Пациентам с выраженными нарушениями функции почек следует назначать половинную дозу препарата. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, но лечение всегда должно продолжаться как минимум еще два дня после исчезновения симпто-	локсацина и тизанидина из-за клинически значимых побочных эффектов (гипотензия, сонливость), связанных с увеличением концентрации тизанидина в плазме крови (см. раздел «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»). Применение у детей Ципрофлоксацин не рекомендуется применять у детей до 18 лет для лечения других инфекционных заболеваний, кроме лечения осложнений муковисцидоза легких (у детей 5-17 лет), вызванных <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, и для лечения профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования <i>Bacillus anthracis</i>). Применение ципрофлоксацина у детей должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и сухожилия. С осторожностью Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, эпилептический синдром, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, поражение сухожилий при ранее проводившемся лечении хинолонами, повышенный риск удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомagneмией)), одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP4501A2, (в том числе теофиллин, ме-

Изменение № 3 к Инструкции С. 11

Старая редакция	Новая редакция										
мов болезни. Обычно продолжительность лечения составляет 7-10 дней. Таблица рекомендуемых доз препарата для больных с хронической почечной недостаточностью: <table border="1"> <thead> <tr> <th>Клиренс креатинина мл/мин</th><th>Доза</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>>50</td><td>обычный режим дозирования</td></tr> <tr> <td>30-50</td><td>250-500 мг 1 раз в 12 часов</td></tr> <tr> <td>5-29</td><td>250-500 мг 1 раз в 18 часов</td></tr> <tr> <td>б-ные, нах-ся на гемо- или перитонеальном диализе</td><td>после диализа 250-500 мг 1 раз в 24 часа</td></tr> </tbody> </table>	Клиренс креатинина мл/мин	Доза	>50	обычный режим дозирования	30-50	250-500 мг 1 раз в 12 часов	5-29	250-500 мг 1 раз в 18 часов	б-ные, нах-ся на гемо- или перитонеальном диализе	после диализа 250-500 мг 1 раз в 24 часа	тилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, ропинирол, оланзапин), психические заболевания, миастения gravis, дефицит глюкоз-6-фосфатдегидрогеназы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания Ципрофлоксацин противопоказан во время беременности. Поскольку ципрофлоксацин выделяется в грудное молоко, его не следует назначать кормящим матерям. При необходимости применения ципрофлоксацина у матери в период лактации следует прекратить грудное вскармливание перед началом лечения. Способ применения и дозы Таблетки следует принимать внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Если препарат применяется натошак, 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 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: <u>Таблица 1. Рекомендуемая суточная доза препарата</u>
Клиренс креатинина мл/мин	Доза										
>50	обычный режим дозирования										
30-50	250-500 мг 1 раз в 12 часов										
5-29	250-500 мг 1 раз в 18 часов										
б-ные, нах-ся на гемо- или перитонеальном диализе	после диализа 250-500 мг 1 раз в 24 часа										

Изменение № 3 к Инструкции С. 12

Старая редакция	Новая редакция	
	Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)
	<i>Инфекции дыхательных путей</i> (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента)	от 2 x 500 мг до 2 x 750 мг
	<i>Инфекции мочеполовой системы:</i> - острые, неосложненные - цистит у женщин (до менопаузы) - осложненные - аднексит, простатит, орхит, эпидидимит	от 2 x 250 мг до 2 x 500 мг 1 x 500 мг от 2 x 500 мг до 2 x 750 мг от 2 x 500 мг до 2 x 750 мг
	<i>Гонорея</i> - экстрагенитальная - острая, неосложненная	1 x 500 мг
	<i>Диарея</i>	2 x 500 мг
	<i>Другие инфекции</i> (см. раздел «Показания к применению»)	2 x 500 мг
	Особо тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. - стрептококковая пневмония - рецидивирующие инфекции при муковисцидозе легких - инфекции костей и суставов - септицемия - перитонит В особенности при наличии <i>Pseudomonas</i> , <i>Staphylococcus</i> или <i>Streptococcus</i>	2 x 750 мг
	<i>Легочная форма сибирской язвы</i> (лечение и профилактика)	2 x 500 мг
	Профилактика инвазивных инфекций, вызванных <i>Neisseria meningitidis</i>	1 x 500 мг

Старая редакция	Новая редакция						
	<i>Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет)</i> Пациентам пожилого возраста следует назначать более низкие дозы ципрофлоксацина в зависимости от тяжести заболевания и показателя клиренса креатинина. <i>Дети и подростки</i> <i>При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:</i> Для лечения осложнений муковисцидоза легких, вызванных <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (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. Внутривенное введение препарата осуществляется в лекарственной форме, соответствующей для в/в введения. <u>Таблица 2. Рекомендуемая суточная доза препарата Ципродокс, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, у детей</u> <table border="1" data-bbox="839 1299 1469 1664"> <thead> <tr> <th>Показания</th><th>Суточная доза ципрофлоксацина (мг)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)</td><td>2 x 20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)</td></tr> <tr> <td>Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)</td><td>2 x 15 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)</td></tr> </tbody> </table> <i>Режим дозирования при легочной форме сибирской язвы (лечение и профилактика) см. таблицу 1 и таблицу 2.</i> Прием препарата следует начинать сразу после предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность приема ципрофлоксацина при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.	Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)	Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)	2 x 20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)	Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2 x 15 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)
Показания	Суточная доза ципрофлоксацина (мг)						
Инфекции при фибринокистозной дегенерации (муковисцидозе)	2 x 20 мг/кг массы тела (максимальная доза 750 мг)						
Легочная форма сибирской язвы (постконтактное воздействие)	2 x 15 мг/кг массы тела (максимальная доза 500 мг)						

Старая редакция	Новая редакция									
Побочные эффекты Со стороны пищеварительной системы: тошнота, диарея, рвота, абдоминальные боли, метеоризм, анорексия, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз. Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, повышенная утомляемость, тревожность, тремор, бессонница, «кошмарные» сновидения, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), потливость, повышение внутричерепного давления, тревожность, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, а также др. проявления психотических реакций (изредка прогрессирующие до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), мигрень, обморок, тромбоз церебральных артерий. Со стороны органов чувств: нарушения вкуса и обоняния, нарушение зрения (диплопия, изменение цветовосприятия), шум в ушах, снижение слуха. Со стороны ССС: тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение АД, приливы крови к коже лица. Со стороны кроветворной системы: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия. Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и ЩФ, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия. Со стороны мочевыделительной системы: гематурия, кристаллурия (прежде всего при щелочной моче и низком диурезе), гломерулонефрит, дизурия, полиурия, задержка мочи, альбуминурия, уретральные кровотечения, гематурия, снижение азотвыделительной функции	Режим дозирования при нарушениях функции почек или печени у взрослых <u>Таблица 3. Рекомендуемые дозы для пациентов с почечной недостаточностью</u> <table><tr><th>Клиренс креатинина (мл/мин/ 1,73 м²)</th><th>Креатинин плазмы (мг/100мл)</th><th>Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при пероральном приеме</th></tr><tr><td>от 30 до 60</td><td>от 1,4 до 1,9</td><td>максимально 1000 мг</td></tr><tr><td>ниже 30</td><td>>2,0</td><td>максимально 500 мг</td></tr></table> <u>Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе</u> 1. При клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73м² (умеренная почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 1000 мг в сутки. 2. При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м² и менее (тяжелая почечная недостаточность) или его концентрации в плазме крови от 2 мг /100 мл или более, максимальная пероральная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг в сутки. В дни проведения гемодиализа ципрофлоксацин принимают после осуществления процедуры. <u>Амбулаторные пациенты с почечной недостаточностью, находящиеся на непрерывном перитонеальном диализе</u> Максимальная суточная доза ципрофлоксацина должна составлять 500 мг (1 таблетка препарата по 500 мг или 2 таблетки препарата по 250 мг). <u>Пациенты с печеночной недостаточностью</u> Коррекции дозы не требуется.	Клиренс креатинина (мл/мин/ 1,73 м ²)	Креатинин плазмы (мг/100мл)	Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при пероральном приеме	от 30 до 60	от 1,4 до 1,9	максимально 1000 мг	ниже 30	>2,0	максимально 500 мг
Клиренс креатинина (мл/мин/ 1,73 м ²)	Креатинин плазмы (мг/100мл)	Максимальная суточная доза ципрофлоксацина при пероральном приеме								
от 30 до 60	от 1,4 до 1,9	максимально 1000 мг								
ниже 30	>2,0	максимально 500 мг								

Старая редакция	Новая редакция
почек, интерстициальный нефрит. Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии), отек лица или гор-тани, одышка, эозинофилия, повышенная светочувствительность, васкулит, узловая эритема, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Прочие: артралгия, артрит, тендо-вагинит, разрывы сухожилий, общая сла-бость, миалгия, суперинфекции (кандидоз, псевдомембранозный колит).	<u>Пациенты с почечной и печеночной недоста-точностью</u> Режим дозирования аналогичен описанному в пунктах 1 и 2. <i>Дети с почечной недостаточностью и/или нарушениями функции печени</i> Режим дозирования у детей с нарушениями функций почек и печени изучен не был. <u>Продолжительность терапии</u> Продолжительность лечения зависит от тяже-сти заболевания, клинического и бактериоло-гического контроля. Важно продолжать лече-ние систематически, не менее 3 дней после исчезновения лихорадки или других клини-ческих симптомов. Средняя продолжительность лечения: - 1 день при острой неосложненной гонорее и цистите; - до 7 дней при инфекциях почек, мочевыво-дящих путей, органов брюшной полости; - весь период нейтропении у пациентов с ос-лабленным иммунитетом; - не более 2 месяцев при остеомиелите; - от 7 до 14 дней при других инфекциях. При инфекциях, вызванных <i>Streptococcus spp.</i>, из-за риска поздних осложнений лече-ние должно продолжаться не менее 10 дней. При инфекциях, вызванных <i>Chlamydia spp.</i>, лечение также следует продолжать не менее 10 дней. Побочное действие Перечисленные ниже неблагоприятные реак-ции классифицировали следующим образом: «Очень часто» (≥ 10), «Часто» (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), «Нечасто» ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), «Редко» (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), «Очень редко» ($\leq 1/10000$), «Частота неизвестна». Неблагоприятные реакции, которые были за-

Изменение № 3 к Инструкции С. 16

Старая редакция	Новая редакция				
	фиксированы только в ходе пост-маркетинговых наблюдений и частота которых не оценивалась, обозначены «Частота неизвестна».				
	Часто ≥1% - <10%	Нечасто ≥0.1% - <1%	Редко ≥0.01% - <0.1%	Очень редко <0.01%	Частота неиз- вестна
	ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ				
		Микоти- ческие супер- ин- фекции	Псевдомем- бранозный колит (<i>в очень ред- ких случаях с воз- можным смер- тельным исходом</i>)		
	СО СТОРОНЫ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ				
		Эози- нофилия	Лейкопения Анемия Нейтропе- ния Лейкоцитоз Тромбо- цитопения Тромбо- цитемия	Гемолити- ческая ане- мия Агрануло- цитоз Панцито- пения (<i>уг- рожающая жизни</i>) Угнетение костного мозга (<i>уг- рожающее жизни</i>)	
	СО СТОРОНЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ				
			Аллергиче- ские реак- ции Аллергиче- ский отек / Ангио- невротиче- ский отек	Анафилак- тические реакции Анафилак- тический шок (<i>угро- жающий жизни</i>) Сыворо- точная бо- лезнь	
	СО СТОРОНЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ПИТАНИЯ				

Изменение № 3 к Инструкции С. 17

Старая редакция	Новая редакция				
		Сниже- ние ап- петита и количе- ства прини- маемой пищи	Гипер- гликемия Гипоглике- мия		
	ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА				
		Психо- мотор- ная ги- перак- тив- ность / ажита- ция	Спутан- ность соз- нания и дезориен- тация Тревож- ность Нарушение сновидений (ночные кошмары) Депрессия (которая может при- водить к самоповре- ждающему поведению, такому как суицидаль- ные по- ступки / мысли, а также по- пытка суи- цида или удавшийся суицид) Галлюци- нации	Психотиче- ские реак- ции (кото- рые могут приводить к самопо- вреждаю- щему пове- дению, та- кому как суицидаль- ные по- ступки / мысли, а также по- пытка суи- цида или удавшийся суицид)	
	СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ				
		Голов- ная боль Голово- круже- ние Наруше- ние сна	Парестезии и дизесте- зии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координа- ции движе- ний Нарушение обоняния Гипересте- зия Доброкаче- ственная	Перифе- риче- ская нейро- патия и поли- нейро- патия

Изменение № 3 к Инструкции С. 18

Старая редакция	Новая редакция				
				внутричерепная гипертензия	
	СО СТОРОНЫ ОРГАНА ЗРЕНИЯ				
			Расстройство 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)		

Старая редакция	Новая редакция				
	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 функции 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	Петехии Мультиформная эритема малых форм Узловатая эритема Синдром Стивенса Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), в том числе потенциально угрожающий жизни Синдром Лайелла	Острая генерализованная пустулезная экзантема	

Передозировка

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

Старая редакция	Новая редакция				
Лекарственное взаимодействие При одновременном применении ципрофлоксацина с диданозином всасывание ципрофлоксацина снижается вследствие образования комплексов ципрофлоксацина с содержащимися в диданозине алюминиевыми и магниевыми солями. Одновременный прием ципрофлоксацина и теофиллина может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови, за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома Р₄₅₀, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастанию риска развития токсического действия, связанного с теофиллином. Одновременный прием антацидов, а также препаратов, содержащих ионы алюминия, цинка, железа или магния, может вызвать снижение всасывания ципрофлоксацина, поэтому интервал между назначением этих препаратов должен быть не менее 4 ч. При одновременном применении ципрофлоксацина и антикоагулянтов удлиняется время кровотечения. При одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорина усиливается нефротоксическое действие последнего.				(токсический эпидермальный некролиз), в том числе потенциально 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				
	Реакции в месте инъекции	Болевой синдром неспецифической этиологии Общее недомогание Лихорадка	Отеки Потливость (гипергидроз)	Нарушение походки	
	ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ				

Изменение № 3 к Инструкции С. 21

Старая редакция	Новая редакция				
		Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	Изменение концентрации протромбина Повышение активности амилазы		Повышение международного нормализованного отношения (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)
* чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT. Частота развития следующих нежелательных реакций при внутривенном введении и при применении ступенчатой терапии ципрофлоксацином (при внутривенном введении препарата с последующим его приемом внутрь) выше, чем при приеме препарата внутрь:					
Часто		Рвота, повышение активности «печеночных» трансаминаз, сыпь			
Нечасто		Тромбоцитопения, тромбоцитемия, спутанность сознания и дезориентация, галлюцинации, парестезии и дизестезии, судороги, вертиго, нарушения зрения, потеря слуха, тахикардия, вазодилатация, снижение артериального давления, обратимые нарушения функции печени, желтуха, почечная недостаточность, отеки			
Редко		Панцитопения, депрессия костного мозга, анафилактический шок, психотические реакции, мигрень, нарушения обоняния, нарушения слуха, васкулит, панкреатит, некроз тканей печени, петехии, разрыв сухожилий			
Передозировка В случае передозировки при пероральном					

Изменение № 3 к Инструкции С. 22

Старая редакция	Новая редакция
	приеме в нескольких случаях было отмечено обратимое токсическое воздействие на паренхиму почек. Поэтому в случае передозировки, кроме проведения стандартных мероприятий (промывание желудка, после которого следует принять активированный уголь, введение большого количества жидкости), рекомендуется также следить за функцией почек и принимать магний- и кальцийсодержащие антациды, которые снижают абсорбцию ципрофлоксацина. С помощью гемо- или перитонеального диализа выводится только небольшое количество ципрофлоксацина (менее 10 %). С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функцию почек, включая pH и кислотность мочи. Взаимодействие с другими лекарственными средствами <u>Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT</u> Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, пациентам, получающим лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), (см. раздел «Особые указания»). <u>Образование хелатных соединений</u> Одновременный прием таблетированных форм ципрофлоксацина и катионсодержащих препаратов, минеральных добавок, содержащих кальций, магний, алюминий, железо, сульфата, 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 ципроф-

Старая редакция	Новая редакция
	локсацина. В таких случаях ципрофлоксацин следует принимать либо за 1-2 часа <i>до</i>, либо через 4 часа <i>после</i> приема этих препаратов. Это ограничение не относится к лекарственным препаратам, принадлежащим к классу блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов. <u>Прием пищи и молочных продуктов</u> 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. <u>Омепразол</u> При сочетанном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих омепразол, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время». <u>Теofilлин</u> Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теofilлин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теofilлина в плазме крови и, соответственно, возникновение теofilлин-индуцированных неблагоприятных явлений; в очень редких случаях эти неблагоприятные явления могут быть угрожающими для жизни пациента. Если одновременное применение этих двух препаратов неизбежно, то рекомендуется проводить постоянный контроль концентрации теofilлина в плазме крови и, если необходимо, снизить дозу теofilлина (см. раздел «Особые указания», цитохром P450). <u>Другие производные ксантина</u> Одновременное применение ципрофлоксацина и кофеина или пентоксифиллина (окспентифиллин) может приводить к увеличению концентрации производных ксантина в

Старая редакция	Новая редакция
	сыворотке крови. <u>Нестероидные противовоспалительные препараты</u> Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги. <u>Циклоспорин</u> 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. <u>Пероральные гипогликемические средства</u> При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом, препаратов сульфаниламочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии предположительно обусловлено усилением действия пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»). <u>Пробенецид</u> Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в плазме крови. <u>Фенитоин</u> При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или понижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание ослабления противосудорожного эффекта фенитоина вследствие снижения его концентрации, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозиров-

Старая редакция	Новая редакция
Раздел отсутствует Особые указания Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны ЦНС Ципрофлоксацин следует назначать только по жизненным показаниям. При возникновении во время или после лечения Ципрофлоксацином тяжелой и длительной диареи следует исключить диагноз псевдомембранозного колита, который требует немедленной отмены препарата и назначения соответствующего лечения. При возникновении болей в сухожилиях или при появлении первых признаков тендовагинита лечение следует прекратить в связи с тем, что описаны отдельные случаи воспаления и даже разрыва сухожилий во время лечения фторхинолонами. В период лечения Ципрофлоксаци-	кой фенитоином при прекращении приема ципрофлоксацина, рекомендуется осуществлять контроль за терапией фенитоином у пациентов, принимающих оба препарата, включая определение содержания фенитоина в плазме крови в течение всего периода одновременного применения обоих препаратов и непродолжительное время после завершения комбинированной терапии. <u>Метотрексат</u> При одновременном применении метотрексата и ципрофлоксацина может замедляться почечно-канальцевый транспорт метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови. При этом может увеличиваться вероятность развития побочных эффектов метотрексата. В связи с этим за пациентами, получающими одновременную терапию метотрексатом и ципрофлоксацином, должно быть установлено тщательное наблюдение. <u>Тизанидин</u> В результате клинического исследования с участием здоровых добровольцев при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, выявлено увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови: увеличение максимальной концентрации (C_{max}) в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») в 10 раз (от 6 до 24 раз). Увеличение концентрации тизанидина в сыворотке крови может вызвать снижение артериального давления и сонливость. Таким образом, одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих тизанидин, противопоказано. <u>Дулоксетин</u> В ходе проведения клинических исследований было показано, что одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувок-

Старая редакция	Новая редакция
ном необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при соблюдении нормального диуреза. В период лечения Ципрофлоксацином следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами. <i>Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами</i> 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).	самин), может привести 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 ципрофлоксацина и дулоксетина. <u>Ропинирол</u> 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 неблагоприятные эффекты ропинирола во время его совместного применения с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии. <u>Лидокаин</u> 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 (см. раздел «Особые указания», Цитохром P450). <u>Клозапин</u> 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 (см.

Старая редакция	Новая редакция
	раздел «Особые указания», Цитохром Р450). <u>Силденафил</u> 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. <u>Антагонисты витамина К</u> Совместное применение 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 <u>Тяжелые инфекции, стафилококковые инфекции и инфекции, обусловленные грамположительными и анаэробными бактериями</u> При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. <u>Инфекции, обусловленные <i>Streptococcus pneumoniae</i></u> Препарат Ципродокс не рекомендуется использовать для лечения инфекций, вызванных <i>Streptococcus pneumoniae</i>, из-за его ограниченной эффективности в отношении воз-

Старая редакция	Новая редакция
	будителя. <u>Инфекции половых путей</u> При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать информацию о локальной резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя лабораторными тестами. <u>Нарушения со стороны сердца</u> Ципрофлоксацин оказывает влияние на удлинение интервала QT (см. раздел «Побочное действие»). Учитывая, что для женщин характерна большая средняя продолжительность интервала QT по сравнению с мужчинами, они более чувствительны к препаратам, вызывающим удлинение интервала QT. У пожилых пациентов также отмечается повышенная чувствительность к действию препаратов, вызывающих удлинение интервала QT. Следует с осторожностью использовать ципрофлоксацин в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT (например, антиаритмическими препаратами классов IA и III, трициклическими антидепрессантами, макролидами и антипсихотическими препаратами) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»), или у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT или развития аритмии типа «пируэт» (например, с врожденным синдромом удлинения интервала QT, некорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомagneмизация, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия). <u>Применение у детей</u> Было установлено, что, ципрофлоксацин, как и другие препараты этого класса, вызывает артропатию крупных суставов у животных. При анализе существующих на сегодняшний

Старая редакция	Новая редакция
	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 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> и для лечения и профилактики легочной формы сибирской язвы (после предполагаемого или доказанного инфицирования <i>Bacillus anthracis</i>). <u>Гиперчувствительность</u> Иногда уже после приема первой дозы ципрофлоксацина может развиваться гиперчувствительность к препарату (см. раздел «Побочное действие»), в том числе аллергические реакции, о чем следует немедленно сообщить лечащему врачу. В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического шока. В этих случаях применение препарата Ципродокс следует немедленно прекратить и провести соответствующее лечение. <u>Желудочно-кишечный тракт</u> 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). В данной ситуации противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника. <u>Гепатобилиарная система</u> При применении препарата Ципродокс отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии симптомов заболевания печени, та-

Старая редакция	Новая редакция
Производитель. «Шрея Лайф Саенсиз Пвт.Лтд», Индия. Шрея Хаус, 301/А, Переира Хил Роуд, Ан- дери (Ист.) Мумбай. Претензии потребителя направлять по ад- ресу представительства: 111033 Москва, ул. Золоторожский вал, д. 11, стр. 21 тел.: (495) 970-15-80	ких как анорексия, желтуха, потемнение мо- чи, зуд, болезненность живота, применение препарата Ципродокс следует прекратить (см. раздел «Побочное действие»). У пациентов, принимающих препарат Ци- продокс и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз и ще- лочной фосфатазы или холестатическая жел- туха. <u>Опорно-двигательный аппарат</u> Пациентам с тяжелой миастенией следует применять препарат Ципродокс с осторожно- стью, так как возможно обострение симпто- мов. При первых признаках тендинита (болезнен- ный отек в области сустава, воспаление) при- менение препарата Ципродокс следует пре- кратить, исключить физические нагрузки, т.к. существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом. При приеме препарата Ципродокс могут от- мечаться случаи тендинита и разрыва сухо- жилий (преимущественно ахиллового сухо- жилия) иногда билатерально, уже в течение первых 48 часов после начала терапии. Вос- паление и разрыв сухожилия могут возник- нуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения препаратом Ципро- докс. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение кортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии. Препарат Ципродокс следует применять с ос- торожностью у пациентов, имеющих в анам- незе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов. <u>Нервная система</u> Препарат Ципродокс, как и другие фторхино- лоны, может провоцировать судороги и сни-

Старая редакция	Новая редакция
	жать порог судорожной готовности. Пациентам 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 развития побочного действия препарата. При применении препарата Ципродокс сообщалось о случаях развития эпилептического статуса (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении судорог, применение препарата следует прекратить. Психические реакции могут возникнуть даже после первого применения фторхинолонов, включая препарат Ципродокс. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать до суицидальных мыслей и суицидальных попыток, в том числе завершенных (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием препарата Ципродокс и сообщить об этом врачу. У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая препарат Ципродокс, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизестезии или слабости. При возникновении таких симптомов как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациенту следует проинформировать врача прежде, чем продолжить применение препарата. <u>Кожные покровы</u> При приеме препарата Ципродокс может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-светом. Лечение следует прекратить, если наблюда-

Старая редакция	Новая редакция
	ются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги, см. раздел «Побочное действие»). <u>Цитохром P450</u> Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изоферментов CYP 450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Ципродокс и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как тизанидин, теofilлин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин, так как увеличение 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. В условиях <i>in vitro</i> ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих препарат Ципродокс. Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и скорости психомоторных реакций, вследствие влияния на ЦНС. <u>Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:</u>

Изменение № 3 к Инструкции С. 33

Старая редакция	Новая редакция
	Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд. Shreya Life Sciences Pvt.Ltd., India Shreya House, 301/A, Pireira Hill Road, Andheri (E), Mumbai-400 099. <u>Произведено:</u> Шрея Лайф Саенсиз Пвт. Лтд. Shreya Life Sciences Pvt.Ltd., India B-9/2, MIDC, Waluj, AURANGABAD – 431 136, Maharashtra State. <u>Претензии направлять по адресу представительства:</u> 111033, г. Москва, ул. Золоторожский вал, д. 11, стр. 21 тел.: (495) 970-15-80

Менеджер по регистрации



Ю.В.Долгарёва

