МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004273-280417
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Ципроксил

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое название: Ципроксил.

Международное непатентованное название: ципрофлоксацин.

Лекарственная форма: раствор для инфузий.

Состав на 1 мл

Активное вещество:

Ципрофлоксацина гидрохлорид моногидрат – 2,33 мг

(в пересчете на ципрофлоксацин) – 2,0 мг;

Вспомогательные вещества: натрия хлорид – 9,0 мг; динатрия эдетата дигидрат (в пересчете на динатрия эдетат) – 0,10 мг; молочная кислота (в пересчете на 100 % вещество) – 0,64 мг; лимонной кислоты моногидрат – 0,12 мг; хлористоводородной кислоты раствор 1 М или натрия гидроксида раствор 1 М – до pH 3,5-4,6; вода для инъекций до – 1 мл.

Описание

Прозрачная, бесцветная или слегка зеленовато-желтая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противомикробное средство, фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ципрофлоксацин представляет собой синтетический антимикробный 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 (топоизомеразы II (ДНК-гиразы) и топоизомеразы IV), которые необходимы для репликации, транскрипции, репарации и рекомбинации бактериальной ДНК.

Механизмы резистентности

Резистентность *in vitro* 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 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 тестирования 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

Микроорганизм	Чувствительный	Резистентный
Enterobacteriaceae	<0,5	>1
Pseudomonas spp.	≤0,5	>1
Acinetobacter spp.	≤1	>1
Staphylococcus1 spp.	≤1	>1
Streptococcus pneumoniae2	<0,125	>2
Haemophilus influenzae и Moraxella catarrhalis3	≤0,5	>0,5
Neisseria gonorrhoeae	≤0,03	>0,06
Neisseria meningitidis	≤0,03	>0,06
Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов4	≤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, 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.:* возможно выявление штаммов *Haemophilus influenzae* с низкой чувствительностью к фторхинолонам (МИК для ципрофлоксацина - 0,125-0,5 мг/л). Доказательств клинического значения низкой резистентности при инфекциях дыхательных путей, вызванных *H. influenzae*, нет.

[4] Пограничные значения, не связанные с видами микроорганизмов, определялись в основном на основе данных фармакокинетики/фармакодинамики и не зависят от распределения МИК для специфических видов. Они применимы только для видов, для которых не был определен порог чувствительности, специфичный для вида, а не для тех видов, для которых не рекомендуется проводить тестирование чувствительности. 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 зоны [мм]) с использованием дисков, содержащих 5 мкг ципрофлоксацина, представлены в таблице ниже.

Институт клинических и лабораторных стандартов. Пограничные значения МИК (мг/л) и 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 meningitidis	<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 °С в течение 16-20 ч для штаммов *Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa*, другим бактериям, не относящимся к семейству *Enterobacteriaceae, 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 агара Мюллера-Хинтона, который инкубируют с доступом 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 к *Haemophilus influenzae* и *Haemophilus parainfluenzae* с применением бульонной тестовой среды для *Haemophilus spp.* (HTM), которую инкубируют с доступом воздуха при температуре 35±2 °С в течение 20-24 ч.

г. Этот воспроизводимый стандарт применим только к диффузионным тестам с использованием дисков с применением HTM, которую инкубируют в 5 % C02 при температуре 35±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±1 °С (не превышающей 37 °С) в 5 % С02 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 добавлением 5 % крови овец, который инкубируют в 5 % С02 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

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 tularensis, Salmonella spp., Haemophilus ducreyi, Shigella spp., Haemophilus influenzae, Vibrio spp., Legionella spp., Yersinia pestis.*

Анаэробные микроорганизмы: *Mobiluncus spp.*

Другие микроорганизмы: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumonia.*

Была продемонстрирована варьирующая степень чувствительности к ципрофлоксацину для следующих микроорганизмов: *Acinetobacter baumanii, 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 urealyticum,* анаэробные микроорганизмы (за исключением *Mobiluncus spp., Peptostreptococus spp., Propionibacterium acnes).*

Фармакокинетика

Всасывание

После внутривенного (в/в) введения максимальная концентрация ципрофлоксацина в плазме крови (C_{max}) достигается в конце инфузии. При в/в введении фармакокинетика ципрофлоксацина была линейной в диапазоне доз до 400 мг.

При в/в введении препарата 2 или 3 раза в сутки не отмечено кумуляции ципрофлоксацина и его метаболитов.

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

Ципрофлоксацин биотрансформируется в печени. В крови могут обнаруживаться 4 метаболита ципрофлоксацина в небольших концентрациях: диэтилципрофлоксацин (М1), сульфоципрофлоксацин (М2), оксоципрофлоксацин (М3), формилципрофлоксацин (М4), 3 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.

Дети

В исследовании у детей значения C_{max} и площади под кривой «концентрация-время» (AUC) не зависели от возраста. Заметного увеличения значений C_{max} и AUC при многократном применении препарата (в дозе 10 мг/кг 3 раза в день) не наблюдалось. У 10 детей с тяжелым сепсисом в возрасте менее 1 года значение C_{max} составляло 6,1 мг/л (диапазон от 4,6 до 8,3 мг/л) после инфузии продолжительностью 1 ч при дозе 10 мг/кг, а у детей в возрасте от 1 до 5 лет - 7,2 мг/л (диапазон от 4,7 до 11,8 мг/л). Значения AUC в соответствующих возрастных группах составили 17,4 мг ч/л (диапазон от 11,8 до 32,0 мг ч/л) и 16,5 мг ч/л (диапазон от 11,0 до 23,8 мг ч/л). Эти значения соответствуют диапазону, о котором сообщается для взрослых пациентов при применении терапевтических доз препарата. На основании фармакокинетического анализа у детей с различными инфекциями предполагаемый средний период полувыведения составляет приблизительно 4-5 ч.

Показания к применению

Неосложненные и осложненные инфекции, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами.

Взрослые

- инфекции дыхательных путей. Ципрофлоксацин рекомендуется назначать при пневмониях, вызванных *Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus spp., Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Haemophilus spp., Moraxella catarrhalis, Legionella spp.* и *Staphylococcus spp.*;
- инфекции среднего уха (средний отит), придаточных пазух носа (синусит), особенно если эти инфекции вызваны грамотрицательными микроорганизмами, включая *Pseudomonas aeruginosa* или *Staphylococcus spp.*;
- инфекции глаз;
- инфекции почек и 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;
- 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 *Bacillus anthracis).*

Дети

- лечение осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, у детей от 5 до 17 лет с муковисцидозом легких;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование *Bacillus anthracis).*

Необходимо принимать во внимание действующие официальные руководства о правилах применения антибактериальных средств.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину и другим препаратам группы фторхинолонов, а также к вспомогательным веществам;
- одновременный прием с тизанидином из-за клинически значимых побочных эффектов, связанных с увеличением концентрации тизанизидина в крови (риск выраженного снижения артериального давления, сонливости);
- псевдомембранозный колит;
- детский возраст до 18 лет (до завершения процесса формирования скелета, кроме терапии осложнений, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* у детей с муковисцидозом легких от 5 до 17 лет, профилактики и лечения легочной формы сибирской язвы);
- беременность; период грудного вскармливания.

С осторожностью

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, 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, гипомагниемии), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы; одновременное применение лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT (в том числе антиаритмические IA и III классов, трициклические антидепрессанты, макролиды, нейролептики), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP450 1A2, (в том числе теофиллином, метилксантином, кофеином, дулоксетином, клозапином, ропиниролом, оланзапином); пациентам, имеющим в анамнезе указание на поражение сухожилий, связанное с применением хинолонов, психические заболевания (депрессия, психоз), заболевания

центральной нервной системы (ЦНС): эпилепсия, снижение порога судорожной готовности (или судорожные припадки в анамнезе), органические поражения головного мозга или инсульт; выраженная почечная и/или печеночная недостаточность; миастения gravis; пожилой возраст.

Применение при беременности и лактации

Ципрофлоксацин противопоказан в период беременности и грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Рекомендуемый режим дозирования для взрослых:

- При инфекциях дыхательных путей (в зависимости от тяжести инфекции и состояния пациента) - от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;
- При инфекциях мочеполовой системы: острые, неосложненные – от 200 мг 2 раза в сутки до 400 мг 2 раза в сутки, осложненные – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;
- При аднексите, хроническом бактериальном простатите, орхите, эпидидимите – от 400 мг 2 раза в сутки до 400 мг 3 раза в сутки;
- При диарее – 400 мг 2 раза в сутки;
- При других инфекциях (см. раздел «Показания к применению») – 400 мг 2 раза в сутки.
- Особо тяжелые инфекции, представляющие угрозу для жизни, в особенности при наличии *Pseudomonas spp., Staphylococcus spp.* или *Streptococcus spp.,* в том числе пневмония, вызванная *Streptococcus spp.,* рецидивирующие инфекции при муковисцидозе, инфекции костей и суставов, септицемия, перитонит – 400 мг 3 раза в сутки.
- Легочная форма сибирской язвы (лечение и профилактика) – 400 мг 2 раза в сутки, 60 дней.

Дети и подростки:

- инфекции при муковисцидозе – 10 мг/кг массы тела 3 раза в сутки (максимальная доза 400 мг);
- легочная форма сибирской язвы (постконтактная) – 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки (максимальная разовая доза – 400 мг).

Режим дозирования у пациентов пожилого возраста (после 65 лет)

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

Режим дозирования для взрослых пациентов с хронической почечной недостаточностью:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 или сывороточной концентрации креатинина от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза - 800 мг. При клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл максимальная суточная доза – 400 мг.

Пациенты с почечной недостаточностью на гемодиализе:

- при клиренсе креатинина от 30 до 60 мл/мин/1,73 м^2 или сывороточной концентрации креатинина от 1,4 до 1,9 мг/100 мл максимальная суточная доза – 800 мг;
- при клиренсе креатинина ниже 30 мл/мин/1,73 м^2 или сывороточной концентрации креатинина выше 2 мг/100 мл (тяжелая почечная недостаточность) максимальная суточная доза – 400 мг.

При гемодиализе ципрофлоксацин вводят после сеанса гемодиализа.

У пациентов с почечной недостаточностью при продленном амбулаторном перитонеальном диализе: инфузионный раствор добавляется к диализату (виутриперитонеально) в дозе 50 мг на 1 л диализата 4 раза в сутки (каждые 6 ч).

При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью коррекции дозы не требуется.

Режим дозирования у детей с нарушениями функций почек и печени изучен не был.

Способ применения

Препарат следует вводить внутривенно капельно в течение не менее 60 мин. Инфузионный раствор следует вводить медленно в крупную вену, что позволяет предотвратить осложнения в месте инфузии. Инфузионный раствор можно вводить изолированно или вместе с другими совместимыми инфузионными растворами.

Раствор для инфузии можно смешивать с 0,9 % раствором натрия хлорида, раствором Рингера и Рингер-лактата, 5 % и 10 % раствором декстрозы, 10 % раствором фруктозы, а также раствором, содержащим 5 % раствор декстрозы с 0,225-0,45 % раствором натрия хлорида.

Раствор, полученный после смешивания ципрофлоксацина с совместимыми инфузионными растворами, следует использовать как можно быстрее из-за чувствительности прпарата к воздействию света и с целью сохранения стерильности раствора. Если совместимость с другим инфузионным раствором/препаратом не подтверждена, инфузионный раствор ципрофлоксацина следует вводить отдельно.

Видимыми признаками несовместимости являются выпадение осадка, помутнение или изменение цвета раствора. Несовместимость имеет место со всеми растворами/препаратами, которые физически или химически нестабильны при значениях pH инфузионного раствора ципрофлоксацина (например, пенициллины, раствор гепарина), и, в особенности, с растворами, которые изменяют значения pH в щелочную сторону (pH инфузионного раствора ципрофлоксацина составляет 3,5 - 4,6).

Раствор для инфузий светочувствителен, поэтому бутылку следует вынимать из упаковки только перед использованием. При хранении при низких температурах может образовываться осадок, который растворяется при комнатной температуре. Поэтому не рекомендуется хранить инфузионный раствор в холодильнике и замораживать.

При открытии бутылки рекомендуется протыкать колпачок в зоне центрального кольца. Протыкание вне зоны центрального кольца может вызвать повреждение колпачка.

Должен использоваться только чистый прозрачный раствор.

Продолжительность терапии

Продолжительность лечения зависит от тяжести, клинического течения и излечения заболевания. Лечение следует проводить еще не менее 3 дней после нормализации температуры тела или исчезновения клинических симптомов.

Средняя продолжительность лечения (взрослые):

- при острой неосложненной гонорее – 1 день;
- при инфекциях почек, мочевыводящих путей и брюшной полости – до 7 дней;
- при остеомиелите – не более 2 месяцев;
- при стрептококковых инфекциях (в связи с опасностью поздних осложнений) – не менее 10 дней;
- у больных с иммунодефицитом лечение проводят в течение всего периода нейтропении;
- при всех остальных инфекциях – 7-14 дней.

Средняя продолжительность лечения (дети и подростки):

- при лечении осложнений муковисцидоза легких, вызванных Pseudomonas aeruginosa (у пациентов от 5 до 17 лет) – 10-14 дней.

Побочное действие

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

Нежелательные реакции, которые были зафиксированы только в ходе постмаркетинговых наблюдений, частота которых не оценивалась, обозначены как «частота неизвестна».

Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
ИНФЕКЦИОННЫЕ И ПАРАЗИТАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ				
	Грибковые суперинфекции	Псевдомембранозный колит (в очень редких случаях - с возможным смертельным исходом)		
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				
	Снижение аппетита и количества принимаемой пищи	Гипергликемия Гипокликемия		
ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА				
	Психомоторная гиперактивность /ажитация	Спутанность сознания и дезориентация Тревожность Нарушение сновидений (ночные кошмары) Депрессия (которая может	Психотические реакции (которые могут приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные	

		приводить к самоповреждающему поведению, такому как суицидальные поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид) Галлюцинации	поступки/мысли, а также попытка суицида или удавшийся суицид)	
СО СТОРОНЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ				
	Головная боль Головокружение Нарушение сна Нарушение вкуса	Парестезии и дизестезии Гипестезии Тремор Судороги (включая приступы эпилепсии) Вертиго	Мигрень Нарушение координации движений Нарушение обоняния Гиперестезия Внутричерепная гипертензия (доброкачественная)	Периферическая нейропатия и полинейропатия
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 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 (токсический эпидермальный некролиз), *в том числе потенциально угрожающий жизни*	Острая генерализованная пустулезная экзантема

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 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		Повышение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К)

* Чаще у пациентов, имеющих предрасположенность к развитию удлинения интервала QT (см. раздел «Особые указания»).

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

Дети

У детей часто сообщалось о развитии артропатий.

Передозировка

Симптомы

Тошнота, рвота, спутанность сознания, психическое возбуждение.

Лечение

Специфический антидот неизвестен. Необходимо тщательно контролировать состояние больного, проводить симптоматическую терапию, обеспечить достаточное поступление жидкости. С целью профилактики развития кристаллурии рекомендуется мониторировать функцию почек, включая pH и кислотность мочи. С помощью гемо- или перитонеального диализа может быть выведено лишь незначительное (менее 10 %) количество препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина, как и других фторхинолонов, у пациентов, получающих лекарственные препараты, вызывающие удлинение интервала QT (например, антиаритмические препараты класса IA или класса III, трициклические антидепрессанты, макролиды и антипсихотические препараты) (см. раздел «Особые указания»).

Теофиллин

Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих теофиллин, может вызвать нежелательное повышение концентрации теофиллина в плазме крови и, соответственно, возникновение теофиллин-индуцированных нежелательных 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 концентрации 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.

Фенитоин

При одновременном применении ципрофлоксацина и фенитоина наблюдалось изменение (повышение или снижение) содержания фенитоина в плазме крови. Во избежание возникновения судорог, связанных с уменьшением концентрации фенитоина, а также для предотвращения нежелательных явлений, связанных с передозировкой 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.

Нестероидные противовоспалительные препараты

Сочетание очень высоких доз хинолонов (ингибиторов ДНК-гиразы) и некоторых нестероидных противовоспалительных препаратов (исключая ацетилсалициловую кислоту) может провоцировать судороги.

Циклоспорин

При одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, содержащих циклоспорин, наблюдалось кратковременное преходящее повышение концентрации креатинина в плазме крови. В таких случаях необходимо 2 раза в неделю определять концентрацию креатинина в крови.

Пероральные гипогликемические средства

При одновременном применении ципрофлоксацина и пероральных гипогликемических средств, главным образом препаратов сульфонилмочевины (например, глибенкламида, глимепирида), развитие гипогликемии может быть обусловлено усилением действия

пероральных гипогликемических средств (см. раздел «Побочное действие»).

Пробенецид

Пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками. Одновременное применение ципрофлоксацина и препаратов, содержащих пробенецид, приводит к повышению концентрации ципрофлоксацина в сыворотке крови.

Метотрексат

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 одновременно метотрексат и ципрофлоксацин, должно быть установлено тщательное наблюдение.

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 C_{max} в 7 раз (от 4 до 21 раза), увеличение показателя площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) - в 10 раз (от 6 до 24 раз). С увеличением концентрации тизанидина в сыворотке крови связаны гипотензивные (снижение артериального давления) и седативные (сонливость, вялость) 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 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.

Ропинирол

Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 IA2, 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 препаратов, содержащих лидокаин, и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 IA2, 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 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 площади под кривой силденафила в 2 раза. В связи с этим применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск.

Антагонисты витамина К

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

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 ограниченной эффективности в отношении возбудителя.

Инфекции половых путей

При генитальных инфекциях, предположительно вызванных штаммами *Neisseria gonorrhoeae*, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать информацию о локальной резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя лабораторными тестами.

Нарушения со стороны сердца

Ципрофлоксацин влияет 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. Поэтому 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, нескорректированным дисбалансом электролитов, таким как гипокалиемия или гипомагниемия, а также с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия).

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 хрящей 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,* а также 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 (см. раздел «Побочное действие»). В редких случаях после первого применения могут возникнуть анафилактические реакции вплоть до анафилактического 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) (см. раздел «Побочное действие»).

Противопоказано применение препаратов, подавляющих перистальтику кишечника.

Гепатобилиарная система

При применении ципрофлоксацина отмечались случаи некроза печени и жизнеугрожающей печеночной недостаточности. При наличии следующих признаков заболевания печени, таких как анорексия, желтуха, потемнение мочи, зуд, болезненность живота, прием ципрофлоксацина следует прекратить (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, принимающих ципрофлоксацин и перенесших заболевание печени, может наблюдаться временное повышение активности «печеночных» трансаминаз, щелочной фосфатазы или холестатическая желтуха (см. раздел «Побочное действие»).

Опорно-двигательный аппарат

Пациентам с тяжелой миастенией гравис следует применять ципрофлоксацин с осторожностью, так как возможно обострение симптомов.

При приеме ципрофлоксацина могут отмечаться случаи тендинита и разрыва сухожилий (преимущественно ахиллова сухожилия), иногда двустороннего, уже в течение первых 48 ч после начала терапии. Воспаление и разрыв сухожилия могут возникнуть даже через несколько месяцев после прекращения лечения ципрофлоксацином. У пожилых пациентов и у пациентов с заболеваниями сухожилий, одновременно получающих лечение кортикостероидами, существует повышенный риск возникновения тендинопатии.

При первых признаках тендинита (болезненный отек в области сустава, воспаление) применение ципрофлоксацина следует прекратить, исключить физические нагрузки, так как существует риск разрыва сухожилия, а также проконсультироваться с врачом. Ципрофлоксацин следует применять с осторожностью у пациентов, имеющих в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов.

Нервная система

Ципрофлоксацин, как и другие фторхинолоны, может провоцировать судороги и снижать 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 ципрофлоксацина 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 ципрофлоксацин. В редких случаях депрессия или психотические реакции могут прогрессировать в суицидальные мысли и самоповреждающее поведение, такое как попытки суицида, в том числе совершившиеся (см. раздел «Побочное действие»). Если у пациента развивается одна из этих реакций, следует прекратить прием ципрофлоксацина и сообщить об этом врачу.

У пациентов, принимающих фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, отмечались случаи сенсорной или сенсомоторной полинейропатии, гипестезии, дизэстезии или слабости. При возникновении таких симптомов, как боль, жжение, покалывание, онемение, слабость, пациентам следует проинформировать об этом врача, прежде чем продолжить применение препарата.

Кожные покровы

При приеме ципрофлоксацина может возникнуть реакция фотосенсибилизации, поэтому пациентам следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и ультрафиолетовым светом. Лечение следует прекратить, если наблюдаются симптомы фотосенсибилизации (например, изменение кожных покровов напоминает солнечные ожоги) (см. раздел «Побочное действие»).

Цитохром Р450

Известно, что ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP 450 IA2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данными ферментами, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, ропинирол, клозапин, оланзапин и др., так как увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Местные реакции

При внутривенном введении ципрофлоксацина возможно возникновение местной воспалительной реакции в месте введения препарата (отек, боль). Эта реакция встречается чаще, если время инфузии составляет 30 минут или менее. Реакция быстро проходит после окончания инфузии и не является противопоказанием для последующего введения препарата, если только ее течение не осложнится.

Во избежание развития кристаллурии недопустимо превышение рекомендованной суточной дозы, необходимо также достаточное потребление жидкости и поддержание кислой реакции мочи. При одновременном в/в введении ципрофлоксацина и препаратов для общей анестезии из группы производных барбитуровой кислоты необходим постоянный контроль частоты сердечных сокращений, артериального давления, электрокардиограммы.

В условиях *in vitro* ципрофлоксацин может мешать бактериологическому исследованию *Mycobacterium tuberculosis*, подавляя ее рост, что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин.

Содержание NaCl

Следует учитывать содержание натрия хорида в растворе ципрофлоксацина при лечении пациентов, у которых потребление натрия ограниченно (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

По 100 мл в бутылки полиэтиленовые с навариваемыми колпачками.

Каждую бутылку помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

По 10, 24, 48, 96 бутылок вместе с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Не допускать замораживания.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

ООО «Фарма Интернейшинал Компани Россия-СНГ»,

Россия, 360032, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Шогенова, д. 50

Тел.: (8662) 73-00-33; факс (8662) 73-01-56

Internet: www.pic-ru/com

Производитель/Организация, принимающая претензии

ООО «Фарма Интернейшинал Компани Россия-СНГ»,

Россия, 360032, Кабардино-Балкарская Республика, г. Нальчик, ул. Шогенова, д. 50

Тел.: (8662) 73-00-33; факс (8662) 73-01-56

Internet: www.pic-ru/com

Генеральный директор

ООО «Фарма Интернейшинал Компани Россия-СНГ» _____ Аммар М.А.Г.