МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Цифран®

МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014412/01- 280613
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: П N014412/01-2002

Торговое название препарата: Цифран®

Международное непатентованное название: Ципрофлоксацин.

Химическое название: 4-оксо-7-(пиперазин-1-ил)-6-фтор-1-циклопропил-1,4-дигидрохинолин-3-карбоновая кислота.

Лекарственная форма: Раствор для инфузий.

Состав

В 1 мл раствора содержится:

Активное вещество:

ципрофлоксацин 2,0 мг.

Вспомогательные вещества:

динатрия эдетат 0,1 мг, молочная кислота 0,64 мг, натрия хлорид (0,9% масса/объем) 8,285 мг, натрия гидроксид 0,44 мг, хлористоводородная кислота 0,001 мг, вода для инъекций q.s. до 1 мл, натрия гидроксид* q.s., хлористоводородная кислота* q.s.

*Используется только для доведения pH.

Описание

Прозрачная, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Противомикробное средство – фторхинолон.

Код АТХ: J01MA02

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 (Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp.,

Citrobacter spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Serratia marcescens, Hafnia alvei, Edwardsiella tarda, Providencia spp., Morganella morganii, Vibrio spp., Yersinia spp.), другие грамотрицательные бактерии (Haemophilus spp., Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, Aeromonas spp., Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Campylobacter jejuni, Neisseria spp.); некоторые внутриклеточные возбудители: Legionella pneumophila, Brucella spp., Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium kansasii.

К ципрофлоксацину чувствительны также грамположительные аэробные бактерии: Staphylococcus spp. (Staphylococcus aureus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, Staphylococcus saprophyticus), Streptococcus spp. (Streptococcus pyogenes, Streptococcus agalactiae). Большинство стафилококков, устойчивых к метициллину, устойчивы и к ципрофлоксацину.

Как in vitro, так и по данным исследования концентрации препарата в плазме крови (как суррогатного маркера) к ципрофлоксацину также чувствителен Bacillus anthracis. Чувствительность бактерий Streptococcus pneumoniae, Enterococcus faecalis, Mycobacterium avium-intracellulare – умеренная (для их подавления требуются высокие концентрации).

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

Препарат не эффективен в отношении Treponema pallidum.

Фармакокинетика

При внутривенном введении 200 мг или 400 мг ципрофлоксацина через 60 мин после начала инфузий концентрация активного вещества в сыворотке составляет 2,1 мкг/мл или 4,6 мкг/мл.

Объем распределения в равновесном состоянии составляет 2-3 л/кг. Хорошо распределяется в тканях организма (исключая ткань, богатую жирами, например, нервную ткань). Содержание в тканях в 2-12 раз выше, чем в плазме. Терапевтические концентрации достигаются в слюне, миндалинах глоточного лимфоаденоидного кольца, печени, желчном пузыре, желчи, кишечнике, органах брюшной полости и малого таза, матке, семенной жидкости, предстательной железе, эндометрии, фаллопиевых трубах и яичниках, почках и мочевыводящих органах, легочной ткани, бронхиальном секрете, костной ткани, мышцах, синовиальной жидкости и суставных хрящах, перитонеальной жидкости, коже. После внутривенного введения концентрация в моче в течение первых двух часов приема почти в 100 раз больше, чем в сыворотке. В спинномозговую жидкость проникает в небольшом количестве, где его концентрация при невоспаленных мозговых

оболочках составляет 6-10% от таковой в сыворотке крови, а при воспаленных – 14-37%. Ципрофлоксацин также хорошо проникает в глазную жидкость, плевру, брюшину, лимфу, через плаценту. Концентрация ципрофлоксацина в нейтрофилах крови в 2-7 раз выше, чем в сыворотке. Активность несколько снижается при кислых значениях pH.

Метаболизируется в печени (15-30%) с образованием малоактивных метаболитов.

У больных с неизмененной функцией почек период полувыведения составляет обычно 3-5 часов. При нарушении функции почек период полувыведения увеличивается.

Основной путь выведения ципрофлоксацина из организма - почки. Почками выводится 50-70%. От 15 до 30% выводится через кишечник.

Показания к применению

Инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к ципрофлоксацину микроорганизмами:

- дыхательных путей;
- ЛОР-органов;
- почек и мочевыводящих путей;
- половых органов (включая неосложненную гонорею, простатит, аднексит);
- брюшной полости (бактериальные инфекции желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря и желчевыводящих путей);
- кожных покровов, слизистых оболочек и мягких тканей;
- опорно-двигательного аппарата;
- профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование Bacillus anthracis).

Ципрофлоксацин показан для лечения сепсиса и перитонита, а также для профилактики и лечения инфекций у больных со сниженным иммунитетом (при терапии иммунодепрессантами, нейтропении).

При назначении препарата, следует принимать во внимание обновления официальных руководств о правилах применения антибактериальных средств.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или другим препаратам из группы фторхинолонов;
- беременность;
- период лактации (грудное вскармливание);
- детский и подростковый возраст до 18 лет;
- одновременный прием тизанидина.

С осторожностью

Выраженный атеросклероз сосудов головного мозга, нарушение мозгового кровообращения, психические заболевания, судороги, эпилепсия, выраженная почечная и/или печеночная недостаточность, пожилой возраст, синдром врожденного удлинения интервала QT, заболевания сердца (сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, брадикардия), электролитный дисбаланс (например, при гипокалиемии, гипомагниемии), одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT (в т.ч. антиаритмические IA и III классов), одновременное применение с ингибиторами изоферментов CYP 450 1A2 (в т.ч. теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин), пациенты, имеющие в анамнезе указания на заболевания сухожилий, связанные с приемом хинолонов.

Применение в педиатрии

- Профилактика и лечение легочной формы сибирской язвы (инфицирование Bacillus anthracis).

Применение ципрофлоксацина у детей до 18 лет должно быть начато только после оценки соотношения польза/риск в связи с возможным побочным действием на суставы и сухожилия.

Способ применения и дозы

Препарат следует вводить капельно в виде внутривенной инфузии в крупную вену в течение не менее 60 мин, что позволит предотвратить осложнения в месте инфузии.

Доза ципрофлоксацина зависит от тяжести заболевания, типа инфекции, состояния организма, возраста, массы тела и функции почек у пациента.

При отсутствии других назначений следует придерживаться следующего режима дозирования:

- инфекции дыхательных путей – 400 мг 2 раза/сут, при тяжелых инфекциях – 3 раза/сут;
- инфекции мочеполовой системы:
  - острые, неосложненные (гонорея) – от 200 мг до 400 мг 2 раза/сут;
  - осложненные (простатит, аднексит) – 400 мг 2 раз/сут или 3 раз/сут;
- особенно тяжелые, представляющие угрозу жизни, в т.ч. перитонит, сепсис, инфекции костей и суставов – 400 мг 3 раза/сут;
- легочная форма сибирской язвы: взрослым – 400 мг 2 раза/сут; детям – 10 мг/кг массы тела 2 раза/сут. Не следует превышать максимальную разовую дозу 400 мг (максимальная суточная доза – 800 мг). Лечение следует начинать сразу после

предполагаемого или подтвержденного инфицирования. Общая продолжительность лечения ципрофлоксацином при легочной форме сибирской язвы составляет 60 дней.

- другие инфекции (см. «*Показания к применению*») – 400 мг 2 раза/сут (при тяжелых инфекциях – 3 раза/сут); продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания – 1-2 недели, при необходимости и более.

Режим дозирования при нарушении функции почек

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 доза ципрофлоксацина при внутривенном введении должна составлять 800 мг в сутки.

При клиренсе креатинина 30 мл/мин/1,73 м^2 или менее, или сывороточной концентрации креатинина от 2,0 мг/100 мл или более, максимальная доза ципрофлоксацина при внутривенном введении должна составлять 400 мг в сутки.

Продолжительность применения

Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, клинического и бактериологического контроля. Важно продолжать лечение систематически, не менее 3 дней после исчезновения лихорадки или других клинических симптомов. Средняя продолжительность лечения:

Взрослые

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

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

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

Побочное действие

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диарея, боли в животе, метеоризм, снижение аппетита, холестатическая желтуха (особенно у пациентов с перенесенными заболеваниями печени), гепатит, гепатонекроз, псевдомембранозный колит, панкреатит, печеночная недостаточность.

Со стороны центральной нервной системы: головная боль, головокружение, чувство

усталости, тревожность, тремор, расстройства сна, «кошмарные» сновидения, галлюцинации, периферическая паралгезия (аномалия восприятия чувства боли), потливость, повышение внутричерепного давления, спутанность сознания, депрессия, проявления психотических реакций (изредка прогрессирующие до состояний, в которых пациент может причинить себе вред), мигрень, обморок, тромбоз церебральных артерий, ажитация, дезориентация, парестезии, дистезии, гипестезии, судороги, нарушение координации движений, периферическая нейропатия и полинейропатия.

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

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

Со стороны дыхательной системы: нарушение дыхания (включая бронхоспазм).

Со стороны системы кроветворения: лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения, лейкоцитоз, тромбоцитоз, гемолитическая анемия, агранулоцитоз, нейтропения, панцитопения, угнетение костномозгового кроветворения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, нарушения сердечного ритма, снижение артериального давления, «приливы» крови к коже лица, вазодилятация, удлинение интервала QT, желудочковые аритмии (в т.ч. типа «пируэт», в основном отмечается у пациентов с повышенным риском удлинения интервала QT).

Со стороны лабораторных показателей: гипопротромбинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз и щелочной фосфатазы, гиперкреатининемия, гипербилирубинемия, гипергликемия, повышение активности амилазы.

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, образование волдырей, сопровождающихся кровотечениями, и появление маленьких узелков, образующих струпья, лекарственная лихорадка, точечные кровоизлияния (петехии), отек лица или гортани, одышка, эозинофилия, васкулит, узловатая эритема, экссудативная мультиформная эритема, синдром Стивенса–Джонсона (злокачественная экссудативная эритема), токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), анафилактические реакции, анафилактический шок, сывороточная болезнь.

Со стороны костно-мышечной системы: артралгия, отек в области сустава, артрит, тендовагинит, разрывы сухожилий (преимущественно ахилловых), миалгия, повышение

мышечного тонуса, мышечная слабость, обострение симптомов миастении, нарушение походки.

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

Прочие: суперинфекции (кандидоз), общая слабость, повышенная светочувствительность, повышенное потоотделение, астения, боль в груди.

Передозировка

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

Должно быть начато мониторирование ЭКГ из-за возможного удлинения интервала QT.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение ципрофлоксацина и теофиллина может привести к повышению концентрации теофиллина в плазме крови, за счет конкурентного ингибирования в участках связывания цитохрома P_{450}, что приводит к увеличению периода полувыведения теофиллина и возрастанию риска развития токсического действия, связанного с теофиллином.

В отдельных случаях одновременное применение ципрофлоксацина и глибенкламида может усилить действие глибенкламида (гипогликемия).

Одновременное применение ципрофлоксацина и варфарина, может усилить действие последнего.

При одновременном применении ципрофлоксацина и циклоспорина усиливается нефротоксическое действие, последнего.

При одновременном применении ципрофлоксацина и антикоагулянтов удлиняется время кровотечения.

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

Метоклопрамид ускоряет абсорбцию ципрофлоксацина, что приводит к уменьшению времени достижения его максимальной концентрации (C_{max}).

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

При сочетании с другими противомикробными препаратами (бета-лактамы, аминогликозиды, клиндамицин, метронидазол) обычно наблюдается синергизм; может успешно применяться в комбинации с азлоциллином и цефтазидимом при инфекциях,

вызванных Pseudomonas spp.; с мезлоциллином, азлоциллином и др. бета-лактамными антибиотиками – при стрептококковых инфекциях; с изоксазолилпенициллинами и ванкомицином – при стафилококковых инфекциях; с метронидазолом и клиндамицином – при анаэробных инфекциях.

Повышает в 7 раз максимальную концентрацию тизанидина, что повышает риск выраженного снижения артериального давления и сонливости.

При одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT (антиаритмические IA и III классов) возможно удлинение интервала QT. При одновременном применении ципрофлоксацина и омепразола, может отмечаться незначительное снижение максимальной концентрации препарата в плазме и уменьшение площади под кривой «концентрация-время». Одновременное применение пробенецида и ципрофлоксацина повышает концентрацию ципрофлоксацина в плазме крови (пробенецид замедляет скорость выведения ципрофлоксацина почками). При одновременном применении ципрофлоксацина может замедляться почечный метаболизм метотрексата, что может сопровождаться повышением концентрации метотрексата в плазме крови (увеличивается вероятность побочных явлений метотрексата). Одновременное применение дулоксетина и мощных ингибиторов изофермента CYP450 1A2 (таких как флувоксамин) может привести к увеличению показателя «площадь под кривой зависимости концентрации от времени» (ППК) и C_{max} дулоксетина. Несмотря на отсутствие клинических данных о возможном взаимодействии с ципрофлоксацином, можно предвидеть вероятность подобного взаимодействия при одновременном применении ципрофлоксацина и дулоксетина. Одновременное применение ропинирола и ципрофлоксацина, умеренного ингибитора изофермента CYP450 1A2, приводит к увеличению C_{max} и ППК ропинирола на 60 и 84%, соответственно. Следует контролировать побочные эффекты ропинирола при одновременном применении с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии. Одновременное применение лидокаина и ципрофлоксацина, приводит к снижению клиренса лидокаина на 22% при его внутривенном введении (возможно усиление побочных эффектов лидокаина). При одновременном применении клозапина и ципрофлоксацина в дозе 250 мг в течение 7 дней возможно увеличение сывороточных концентраций клозапина и N-десметилклозапина на 29% и 31% соответственно (необходима коррекция режима дозирования клозапина при одновременном применении с ципрофлоксацином и в течение короткого времени после завершения комбинированной терапии). При одновременном применении ципрофлоксацина в дозе 500 мг и силденафила

в дозе 50 мг отмечалось увеличение C_{max} и ППК силденафила в 2 раза (применение данной комбинации возможно только после оценки соотношения польза/риск).

При одновременном применении ципрофлоксацина или фенитоина возможно как увеличение, так и снижение концентрации фенитоина в плазме, поэтому рекомендуется контролировать его концентрацию.

Одновременное применении ципрофлоксацина и оланзапина приводит к увеличению концентрации оланзапина в плазме, следует рассмотреть возможность применения более низкой начальной дозы оланзапина.

Фармацевтическое взаимодействие

Раствор ципрофлоксацина несовместим с растворами или лекарственными препаратами с pH 3-4, которые физически или химически нестабильны. Нельзя смешивать раствор для внутривенного введения с растворами, имеющими pH более 7.

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

Особые указания

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.

Больным с эпилепсией, приступами судорог в анамнезе, сосудистыми заболеваниями и органическими поражениями мозга в связи с угрозой развития побочных реакций со стороны центральной нервной системы ципрофлоксацин следует назначать только по «жизненным» показаниям.

В период лечения ципрофлоксацином необходимо обеспечить достаточное количество жидкости при соблюдении нормального диуреза.

В период лечения ципрофлоксацином следует избегать контакта с прямыми солнечными лучами и УФ-облучением в солярии. При лечении тяжелых инфекций, стафилококковых инфекций и инфекций, обусловленных анаэробными бактериями, ципрофлоксацин следует использовать в комбинации с соответствующими антибактериальными средствами. Ципрофлоксацин не является препаратом выбора при подозреваемой или установленной пневмонии, вызванной Streptococcus pneumoniae. При генитальных

инфекциях, предположительно вызванных штаммами Neisseria gonorrhoeae, устойчивыми к фторхинолонам, следует учитывать местную информацию о резистентности к ципрофлоксацину и подтверждать чувствительность возбудителя в лабораторных тестах. 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. У пожилых пациентов с заболеваниями сухожилий, или ранее получавших лечение глюкокортикостероидами, могут отмечаться случаи разрыва сухожилий (преимущественно ахиллового сухожилия). Побочные реакции со стороны ЦНС могут возникнуть после первого применения препарата. В очень редких случаях психоз может проявляться суицидальными попытками. В этих случаях следует немедленно прекратить прием ципрофлоксацина и сообщить об этом врачу. Ципрофлоксацин является умеренным ингибитором изофермента CYP 450 1A2. Следует соблюдать осторожность при одновременном применении ципрофлоксацина и препаратов, метаболизируемых данным ферментом, таких как теофиллин, метилксантин, кофеин, дулоксетин, клозапин, т.к. увеличение концентрации этих препаратов в сыворотке крови, обусловленное ингибированием их метаболизма ципрофлоксацином, может вызвать специфические нежелательные реакции.

Возможна воспалительная реакции кожи в месте введения препарата (отек, боль), которая встречается чаще, если время инфузии составляет 30 мин или менее. Реакция быстро проходит после окончания инфузии и не является противопоказанием для последующего введения препарата, если только ее течение не осложнится. In vitro в лабораторных тестах ципрофлоксацин подавляет рост Mycobacterium spp., что может приводить к ложноотрицательным результатам при диагностике данного возбудителя у пациентов, принимающих ципрофлоксацин. Следует учитывать содержание натрия хлорида в растворе ципрофлоксацина, при лечении пациентов, у которых потребление натрия ограничено (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, нефротический синдром).

Пациенты пожилого возраста, а также женщины могут быть более чувствительны к препаратам, удлиняющим QTc-интервал. Поэтому фторхинолоны, включая ципрофлоксацин, должны применяться у таких пациентов с осторожностью.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Пациентам, принимающим ципрофлоксацин, следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 2 мг/мл.

100 мл раствора для инфузий в стерильном герметичном полиэтиленовом флаконе (тип FFS) с колпачком и кольцом-держателем; каждый флакон упакован в запаянный полиэтиленовый пакет и вместе с инструкцией по применению помещен в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25ºС.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности.

Условия отпуска: по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

Ранбакси Лабораториз Лимитед, Сахибзада Аджит Сингх Нагар (Мохали) - 160055, (Пенджаб), Индия

Ranbaxy Laboratories Limited, Sahibzada Ajit Singh Nagar (Mohali) - 160055, (Punjab), India

Производитель

Ранбакси Лабораториз Лимитед, произведено Алкон Парэнтэралз, СП-918, Фейз III, Индастриал Эреа, Бхивади, Индия

Ranbaxy Laboratories Limited at Ahlcon Parenterals, SP-918, Phase III, Industrial Area, Bhiwadi, India

Претензии потребителей направлять в представительство компании «Ранбакси Лабораториз Лимитед» по адресу: 129223, г. Москва, пр. Мира, ВВЦ, Деловой Центр «Технопарк», строение 537/4, офис 45-48. Тел.: (495) 234-56-11/15, факс: (495) 234-56-19

Зам. руководителя отдела регистрации ЛС Гордеева Н. Г.

Исполнитель
Специалист отдела регистрации ЛС Архипов Д.В.